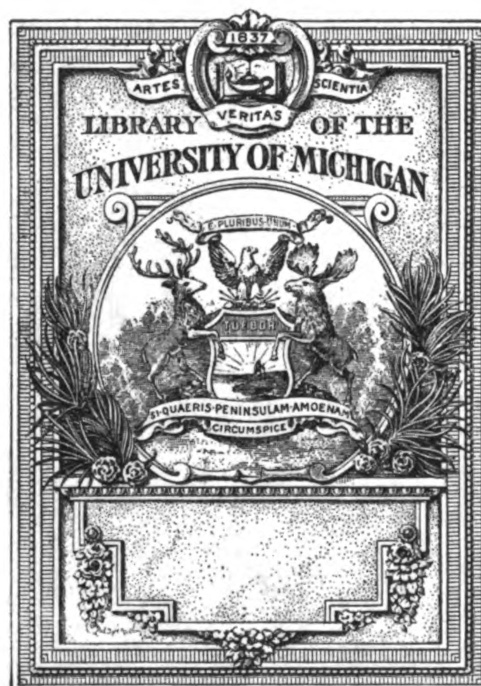

1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE

ARCHIV FÜR HYGIENE.

(BEGRÜNDET VON MAX v. PETTENKOFER)

UNTER MITWIRKUNG

VON

Prof. Dr. O. BOLLINGER, München; Prof. Dr. BONHOFF, Marburg a. L.; Prof. Dr. R. EMMERICH, München; Prof. Dr. F. ERISMANN, Zürich; Prof. Dr. HEIM, Erlangen; Prof. Dr. F. HUEPPE, Prag; Prof. Dr. KABRHEL, Prag; Prof. Dr. F. KRATSCHMER, Wien; Prof. Dr. K. LEHMANN, Würzburg; Prof. Dr. A. LODE, Innsbruck; Prof. Dr. L. PFEIFFER, Rostock; Prof. Dr. W. PRAUSNITZ, Graz; Prof. Dr. F. RENK, Dresden; Prof. Dr. SCHOTTELIUS, Freiburg i. B.; Generaloberarzt Dr. A. SCHUSTER, München; Prof. Dr. M. SILBERSCHMIDT, Zürich; Prof. Dr. WERNICKE, Posen.

HERAUSGEGEBEN

VON

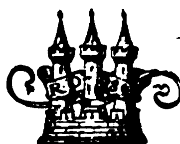
J. FORSTER, M. GRUBER, FR. HOFMANN, M. RUBNER,

O. Ö. PROFESSOREN AN DEN UNIVERSITÄTEN ZU

STRASSBURG MÜNCHEN LEIPZIG BERLIN.

NEUNUNDSECHZIGSTER BAND

Mit 2 Tafeln und 15 Abbildungen



MÜNCHEN UND BERLIN
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG
1909

Inhalt.

Über die hygienische Bewertung verschiedenfarbiger Kleidung bei intensiver Sonnenstrahlung.

Von

Privatdozent Dr. **P. Schmidt,**
I. Assistenten am Institut.

Mit Tafel I und II.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Leipzig. Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Franz Hofmann.)

In meinen »experimentellen Beiträgen zur Frage der Entstehung des Sonnenstichs«, Arch. f. Hygiene, Band 64, habe ich die Vermutung ausgesprochen, dafs sich unter den dünnen, gut luftdurchlässigen Sommerstoffen dunkelfarbige besser tragen dürften als helle unter der Voraussetzung, dafs die Kleidung weit genug ist. Von den dickeren Stoffen nahm ich an, dafs die hellfarbigen unter allen Umständen sich günstiger verhielten als die dunkleren. Ich habe diese Fragen mittlerweile experimentell näher verfolgt, und zwar in zweifacher Weise. Einmal prüfte ich mit der in der obengenannten Arbeit näher bezeichneten Methode die Durchlässigkeit und Reflexionsfähigkeit verschiedener Stoffe mittels Thermosäule und Galvanometer (Du Bois-Rubens) und übertrug die mit Bogenlicht gewonnenen Resultate rechnerisch auf das Sonnenspektrum, so dafs ich die durchgehende und reflektierte Energie der Sonnenstrahlung in Kalorien angeben konnte, ebenso natürlich die vom Stoff absorbierte Wärmemenge. Sodann machte ich des weiteren eine Anzahl Versuche mit ge-

schwärzten Trommeln aus Eisenblech, die mit verschiedenen Stoffen überzogen wurden und deren innere Lufttemperatur mit luftdicht eingesetzten Thermometern gemessen wurde (Zylinder von 20 cm Länge und 10 cm Durchmesser). Und zwar führte ich diese Trommelversuche in 2 Modifikationen aus. Bei der einen Versuchsreihe überzog ich die Trommeln ohne weiteres mit dem Stoff; bei der andern überspannte ich dieselben zunächst im Abstand von 1 cm ringsum mit einem Drahtnetz, welches sodann erst mit dem Stoff bekleidet wurde. Die Unterlage bildete überall dünner Trikotstoff. Die Trommeln wurden mit dem Längsdurchmesser senkrecht zur Sonnenstrahlung in der Mittagszeit exponiert. — Im Anschlufs an diese Stoffuntersuchungen untersuchte ich die Reflexionsfähigkeit weifser und schwarzer Haut am Lebenden, bei der weifsen Haut zur Gewinnung eines guten Durchschnittswertes auch an der Kadaverhaut.

Im folgenden sind zunächst einmal alle durchgehenden und reflektierten Energiemengen e, bestimmt bei den Wellenlängen 1,0 μ (ultrarot); 0,80 μ (dunkelrot, nicht sichtbar); 0,75 μ (rot); 0,55 μ (grün) und 0,47 μ (blau) und bezogen auf die Werte von der Energie der Sonnenstrahlung

$$E = \frac{\text{Konstante}}{\lambda^5} \cdot e^{-\frac{\beta}{\lambda \cdot T}}$$

tabellarisch zusammengestellt. Die Berechnung geschah nach der Gleichung

$$e = E \cdot \delta,$$

wobei $\delta = \frac{e}{E}$, also der Quotient aus der durchgehenden bzw. reflektierten und der auffallenden Wärmestrahlung. Bemerkt sei, dafs bei der Prüfung der Reflexion zum Vergleich ein Spiegel mit Silberbelag, der rund 98% aller auffallenden Energie reflektiert, herangezogen wurde. Die Spiegelreflexe konnten also getrost 100% angesetzt werden. — Der Apparat zur Prüfung der Reflexion war ein dreikantiges Kästchen. Die eine, der Lichtquelle zugekehrte Fläche trug eine Mattglasscheibe, um das ein-

fallende Licht diffus zu machen, die zweite den Spiegel bzw. den Stoff und die dritte die Thermosäule. Es war dafür gesorgt, dafs die Thermosäule kein direktes Licht treffen konnte. Für die Versuche mit der Haut war vor die Thermosäule eine Glasscheibe gesetzt, um die störende Einwirkung der dunklen Eigenstrahlung des Körpers auszuschalten. Es folgen sodann die zugehörigen Kurven und ihre mit einem Amslerschen Planimeter ausgemessenen Integralwerte; ferner eine übersichtliche Zusammenstellung der bei den Stoffen und bei der Haut gefundenen Werte, auf die Solarkonstante = 1 g Kalorie bezogen und in Prozenten ausgedrückt neben der Angabe der Luftdurchlässigkeit (Flanell = 1 gesetzt) und der Dicke des Stoffes. Zum Vergleich mit diesen Werten wurde durch die genannten Stoffe nebst einer Reihe anderer direkt auf Aristophot-Papier photographiert; die Art des Stoffes, seine Farbe etc. sind auf den Photogrammtafeln bezeichnet.

Von besonderem Interesse ist der starke Lichtdurchgang bei dem dichten, weifsen Köper im Gegensatz zu dem blauen; anderseits die kräftige Abdämpfung durch eine doppelte Lage des dünnen schwarzen Battist, die etwas geringere bei einer Kombination von weifsem Battist aufsen und schwarzem innen. Das günstige Verhalten des blau gefärbten Assolar- und Solarostoffs beweist, dafs die rote Unterlage durchaus keine elektive Wirkung ausübt, sondern dafs eine dunklere Farbe (wie natürlich) noch mehr beschattet. Ferner sei betont, dafs die Photographien mit Quecksilberdampflicht (sehr reich an ultravioletten Strahlen) durchaus keine qualitativen, sondern nur quantitative Unterschiede ergeben hat.[1])

---

1) Sämtliche Stoffe lieferte die hiesige Firma August Polich. In jüngster Zeit konnte ich des weiteren neue Sommer- und Tropenstoffe untersuchen, die eine deutsche Fabrik (Bruhms Söhne in Gera) fertigt. Der Lichtdurchgang dieser aufsen hellfarbigen, innen dunklen Stoffe verhielt sich wie bei dem englischen Solaro (für Jagdkostüme in den Tropen), während ihre Luftdurchlässigkeit fast das Doppelte wie die des Solaro betrug. Sie zeigten von allen Tropenstoffen, die mir zur Verfügung standen, das hygienisch günstigste Verhalten.

Durchlässigkeitswerte $e = E \cdot \delta$.

(Dieselbe Webart, derselbe Stoff und dieselbe Dicke.)

Köper weifs:		Köper blau:	
I. ultrarot	0,0088	I. ultrarot	0,0050
II. dunkelrot	0,0184	II. dunkelrot	0,0097
III. rot	0,0230	III. rot	0,0081
IV. grün	0,0303	IV. grün	0,0121
V. blau	0,0263	V. blau	0,0055

Battist weifs:		Battist schwarz:	
I. ultrarot	0,0307	I. ultrarot	0,0284
II. dunkelrot	0,0507	II. dunkelrot	0,0199
III. rot	0,0462	III. rot	0,0166
IV. grün	0,0782	IV. grün	0,0251
V. blau	0,0258	V. blau	0,0284

Flanell weifs:		Flanell schwarz:	
I. ultrarot	0,0118	I. ultrarot	0,0115
II. dunkelrot	0,0259	II. dunkelrot	0,0241
III. rot	0,0183	III. rot	0,00127
IV. grün	0,0229	IV. grün	0,0012
V. blau	0,0104	V. blau	0

Reflexionswerte (reflektierte Energie beim Spiegel = 100 °/₀ gesetzt).

Köper weifs:		Köper schwarz:	
I. ultrarot	0,0409	I. ultrarot	0,0229
II. dunkelrot	0,0614	II. dunkelrot	0,0261
III. rot	0,0344	III. rot	0,0245
IV. grün	0,0990	IV. grün	0,0119
V. blau	0,0947	V. blau	0,0084

Battist weifs:		Battist schwarz:	
I. ultrarot	0,0249	I. ultrarot	0,0151
II. dunkelrot	0,0442	II. dunkelrnt	0,0034
III. rot	0,0387	III. rot	0,00444
IV. grün	0,0515	IV. grün	0,0039
V. blau	0,0447	V. blau	0,0027

Flanell weifs:		Flanell schwarz:	
I. ultrarot	0,0189	I. ultrarot	0,0229
II. dunkelrot	0,0384	II. dunkelrot	0,0358
III. rot	0,0327	III. rot	0,0245
IV. grün	0,0436	IV. grün	0
V. blau	0,0255	V. blau	0

Reflexion der Haut.

Weifse Haut (Durchschnitt aus lebender und Kadaverhaut):

I. ultrarot	0,0033
II. dunkelrot	0,0079
III. rot	0,0129
IV. grün	0,0188
V. blau	0,0111

Schwarze Haut (lebend, tiefschwarzer Kruneger):

I. ultrarot	0,0028
II. dunkelrot	0,0051
III. rot	0,0040
IV. grün	0,0059
V. blau	0,0014

Integralausmessung mit Planimeter.

Stoffe	Integralwerte	
Köper weifs	16,0 qcm	Durchlässigkeit.
Köper blau	6,0 »	
Flanell weifs	13,0 »	
Flanell schwarz	6,3 »	
Battist weifs	36,0 »	
Battist schwarz	21,9 »	
Battist weifs doppelt	21,3 »	
Köper weifs	48,0 qcm	Reflexion.
Köper blau	17,5 »	
Flanell weifs	23,2 »	
Flanell schwarz	13,9 »	
Battist weifs	29,0 »	
Battist schwarz	6,0 »	
Haut weifs	7,0 »	
Haut schwarz	3,0 »	

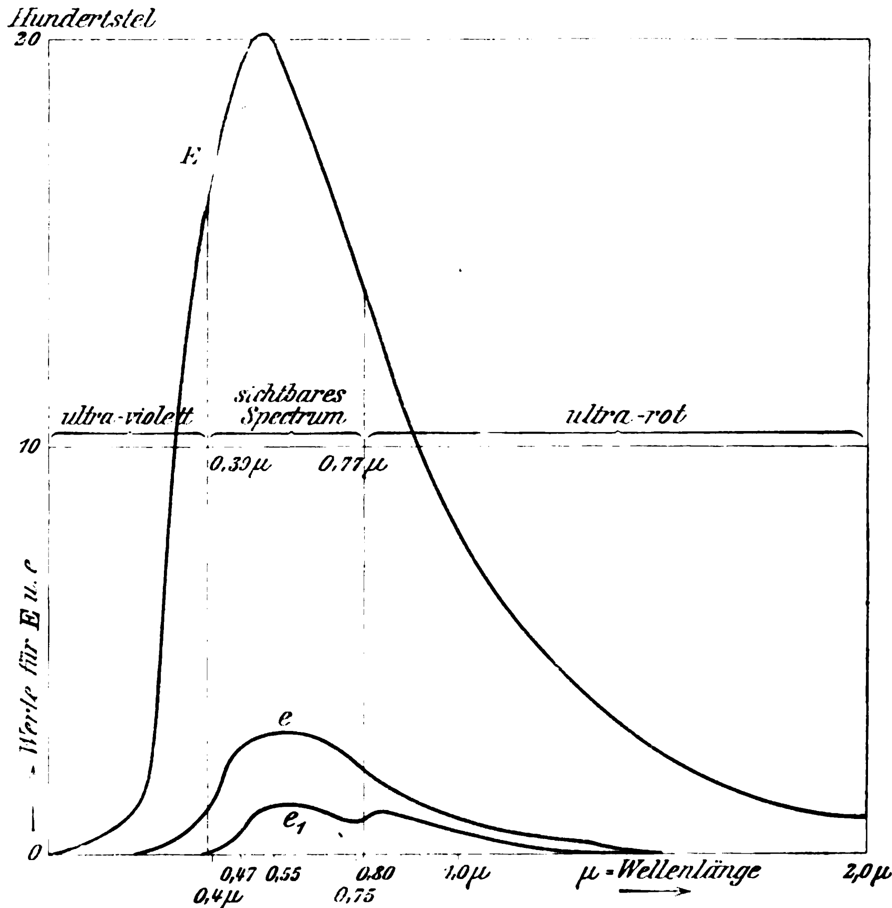
Integral der Sonnenenergiekurve[1]) = 138,5 qcm.

1) S. meine »Experiment. Beiträge zur Frage der Entstehung des Sonnenstichs«. Archiv f. Hygiene, Bd. 64, S. 24.

Die Werte der durchgehenden, absorbierten und reflektierten Wärmemenge auf die Solarkonstante (= 1 g-Kalorie in unserer Breite) bezogen und in Prozenten ausgedrückt.

	Durchgehend	Absorbiert	Reflektiert	Luftdurchlässigkeit[1]) Flanell = 1	Dicke in mm
Köper weifs	12	53	35	$^1/_{14}$	0,35
Köper blau	4	83	13		
Flanell weifs	9	74	17	1	0,80
Flanell schwarz	5	85	10		
Battist weifs	26	53	21	7	0,08
Battist schwarz	16	80	4		
Battist weifs doppelt	16	63	21	3	
Battist weifs aufsen / Battist schwarz innen	12,6	66,4	21	3	
Solaro englisch				$^1/_8$	0,40
Solaro deutsch				$^1/_6$	0,40
Offizierskaki				$^1/_7$	0,75
Waffenrock (Infanterie)				$^1/_{12}$	0,90
Kaki (braun)				$^1/_{30}$	0,50
Sommerstoff				$^1/_3$	0,40
Haut weifs			5		
Haut schwarz			2		

1) Die Durchlässigkeit für Luft wurde nach der in meiner früheren Arbeit »Über Sonnenstich und Schutzmittel gegen Wärmestrahlung«, Archiv für Hygiene, 47. Bd., beschriebenen Methode bestimmt.



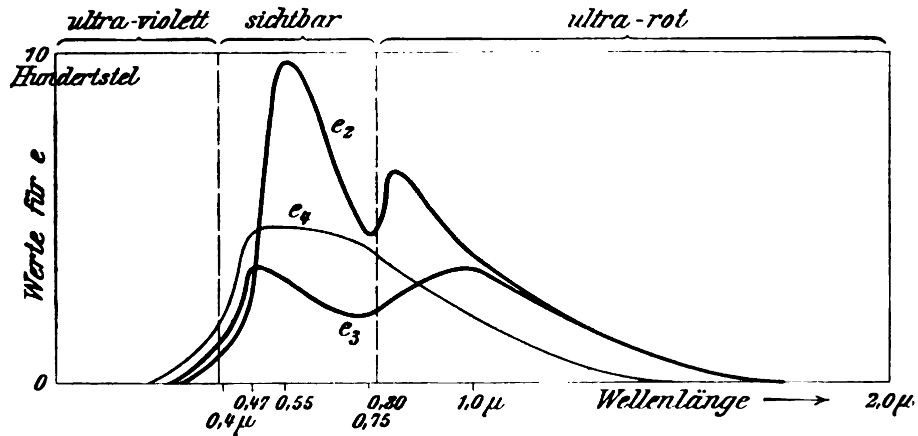
Kurve 1: Sonnenstrahlung (große Kurve).

E = **Kurve der strahlenden Energie der Sonne.**

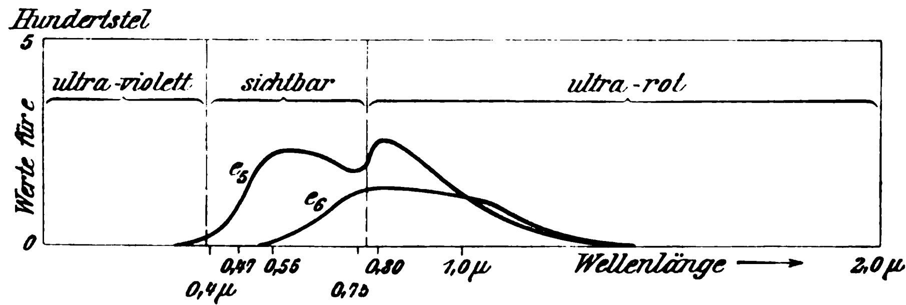
e = **Kurve der durch weißen Köper hindurchgehenden** Energie, auf **das** Sonnen**spektrum bezogen.**

e_1 = Dieselbe Kurve für blauen Köper.

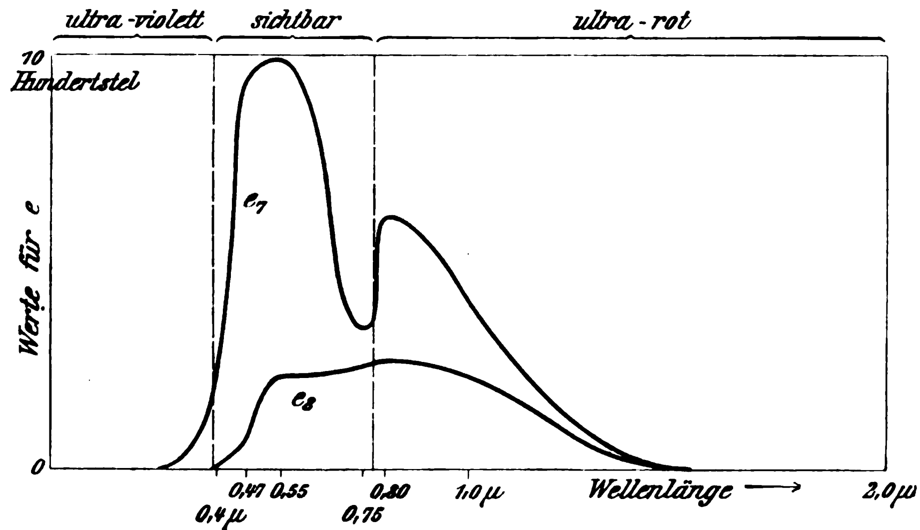
Kurve 2: Durchlässigkeit von Köper (e und e_1).



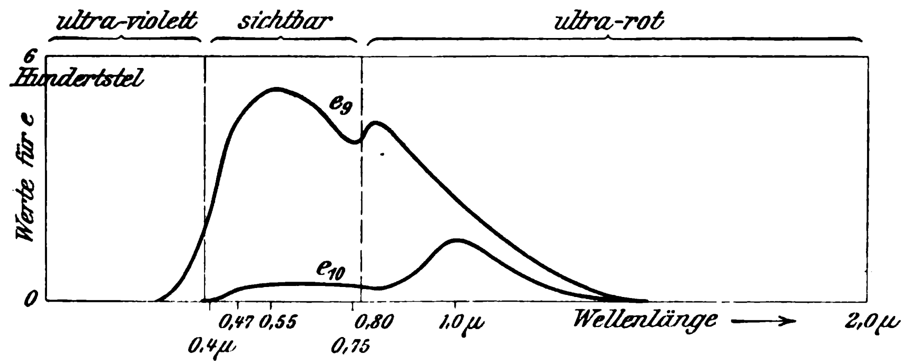
Kurve 3: Durchlässigkeit von Battist.
e_2 = Battist weifs. e_3 = Battist schwarz. e_4 = Battist weifs doppelt.



Kurve 4: Durchlässigkeit von Flanell.
e_5 = Flanell weifs. e_6 = Flanell schwarz.

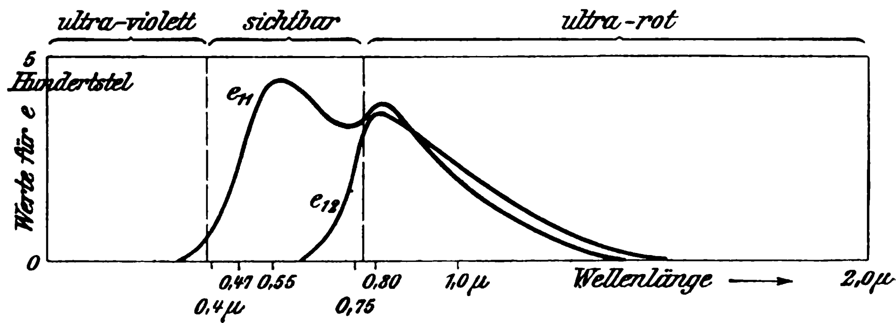


Kurve 5: Reflexion von Köper.
e_7 = von weifsem Köper reflektierte Energie. e_8 = blauer Köper.



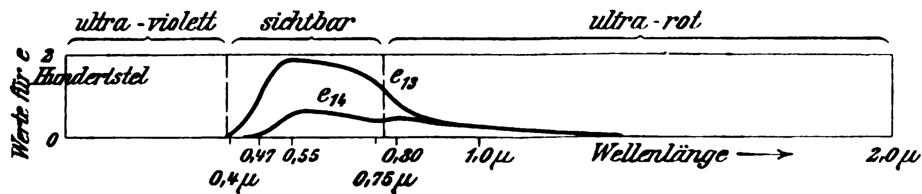
Kurve 6: Reflexion von Battist.

e_9 = von weißem Battist reflektierte Energie.
e_{10} = schwarzer Battist.



Kurve 7: Reflexion von Flanell.

e_{11} = von weißem Flanell reflektierte Energie.
e_{12} = schwarzer Flanell.



Kurve 8: Reflexion der Haut.

e_{13} = von weißer Haut reflektierte Energie.
e_{14} = schwarze Haut.

Hierzu siehe die Tafeln!

Trommelversuche.

Die Resultate der Trommelversuche sind kurz dahin zusammenzufassen: in allen Fällen, wo der Stoff der geschwärzten Trommelfläche direkt auflag, stieg die Temperatur der Luft in den Trommeln beim schwarzen Stoff immer höher als beim weifsen. Das gilt für Köper, Battist und Flanell, also Stoffe von stark differierenden physikalischen Eigenschaften. Für Schwarz und Weifs liegt derselbe Stoff von gleicher Dicke und Webart zugrunde. Ein darunter gelegter dünner Trikotstoff, das andere Mal ein weitmaschiger Netzstoff haben an den Resultaten nichts geändert.

Bei den Trommeln mit Luftmantel (1 cm dick) waren die Resultate bei Köper und Flanell, also bei dickeren, weniger ventilierbaren dieselben: Schwarz immer höher als Weifs. Überraschend war das Ergebnis jedoch bei Battistbekleidung und dem noch etwas dickeren Lüster. Hier zeigte sich in allen Versuchsreihen konstant, dafs die Trommeln mit weifsem Stoff höher temperiert waren als die mit schwarzem überzogenen. Zu dieser zweiten Versuchsreihe mit Luftmantel ist hinzuzufügen, dafs die eine Stirnfläche der Trommel zur besseren Ventilation offen gelassen war, sowie etwa die Ärmel eines Rockes nicht geschlossen, sondern offen gehalten sind. Die Möglichkeit der Ventilation war auf diese Weise auch bei minimaler Luftbewegung vorhanden. Das verschiedene Verhalten der Trommeln findet durch die verschiedenen Werte der Diathermanität und der Ventilation seine physikalische Erklärung.

Zeltversuche.

Im Anschlufs an diese Trommelversuche machte ich eine Reihe Versuche mit Miniaturzelten, welche mit denselben Stoffen überzogen wurden. Bei diesen Bestrahlungsversuchen zeigten zunächst die gewöhnlichen Quecksilberthermometer regelmäfsig auch unter dem weifsem Battist geringere Temperaturen als

unter dem schwarzen. Benutzte ich aber bei den Messungen Strahlungsthermometer (Vakuum), so zeigten die Battistzelte genau dasselbe Verhalten wie die mit Battist bekleideten Luftmanteltrommeln, d. h. unter dem weifsen Battist stieg die Temperatur höher als unter dem schwarzen. Bemerkenswert war, dafs die mit dem gewöhnlichen Thermometer unter schwarzem Battist gemessenen Temperaturen je nach dem Luftzug stärker schwankten als unter dem anderen Stoffe. Beide Versuchsreihen wurden sodann noch dahin ergänzt, dafs die bekleideten Trommeln und die Zelte mit einem elektrischen Ventilator gelüftet wurden; beim vollen Leistungseffekt des Ventilators stellte sich schwarz und weifs überall annähernd gleich.

Ergebnisse.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten von Battist gegenüber Köper. Bei doppelter Durchlässigkeit und etwas geringerer Reflexion absorbiert eine Lage des dünnen weifsen Battist doch ebensoviel Wärme wie der um ein vielfaches dickere weifse Köper. Die Durchläßigkeit vom schwarzen Battist ist um das vierfache gröfser als die vom blauen Köper. Flanell steht in seinem thermischen Verhalten in der Mitte zwischen beiden bis auf die Durchlässigkeit, die vermindert ist gegenüber Köper und Battist.

Von grofser Wichtigkeit ist das Resultat der Untersuchung bei doppelter Lage weifsen Battists und bei Schichtung von Weifs aufsen und Schwarz innen. Es zeigt sich, dafs eine einzige Lage schwarzer Battist die gleiche Menge Wärme durchläfst wie eine doppelte weifs, dafs Schwarz noch etwas mehr absorbiert als doppelt Weifs, aber erheblich weniger reflektiert ($^1/_5$) bei der doppelten Ventilationsfähigkeit. Da nun der letztere Faktor zweifellos von viel gröfserer Wichtigkeit für die Abkühlung des Körpers durch Verdunstung von Schweifs ist als die Durchlässigkeit für die Sonnenstrahlung (von der Kopfbedeckung natürlich abgesehen), leistet hygienisch eine Lage schwarzer Battist von der Dicke 0,08 mm annähernd dasselbe wie eine Lage

weiſser Köper von der Dicke 0,35 mm und der genannten Ventilierbarkeit (1/7 von Flanell). Kombiniert man weiſsen und schwarzen Battist, wobei Weiſs auſsen zu liegen kommt, hat man einen noch besseren thermischen Effekt, wie unsere Versuchszahlen zeigen; allerdings wird die Ventilierbarkeit der doppelten Schicht auf die Hälfte reduziert.

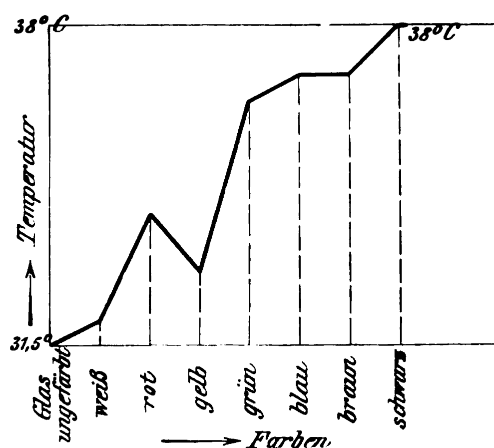
Diesem mittels Thermosäule und Galvanometer festgestellten Verhalten der Stoffe entspricht das auf den Trommeln und Zelten vollkommen, wenn man den isolierenden Einfluſs des Luftmantels berücksichtigt. Da, wo die Stoffe der Trommel direkt anliegen, ist deren Erwärmung durch Leitung immer der gröſseren Absorption proportional, so daſs bei den Trommelversuchen die mit schwarzem Battist und Köper überzogenen durchschnittlich um 6° höher temperiert waren als die weiſsen, während Flanell schwarz und weiſs nur 2 °C Differenz zeigten.

Bei den Trommeln mit Luftmantel und weiſsem Battist ist die höhere Erwärmung die Folge der stärkeren Durchstrahlung, während bei dicken Stoffen die gröſsere Erwärmung durch Absorption je nach der Farbe und die sekundäre dunkle Selbststrahlung entscheidend sind.

Schluſsfolgerungen.

Aus den vorliegenden Tatsachen ergeben sich folgende Schluſsfolgerungen: bei allen dickeren Stoffen, und zu dieser Kategorie gehört zurzeit noch ein groſser Teil unserer Sommer- und Tropenstoffe, ist Weiſs unter allen Umständen thermisch günstiger als Schwarz. Dasselbe gilt für dem Battist nahestehende dünne Stoffe, Lüster u. a., falls dieselben dem Körper dicht anliegen; untergelegtes dünnes Trikotgewebe oder Netzstoff ändert an dem Verhalten nichts. Würde man eine Kleidung aus einem dem Battist an Dünne und Luftdurchlässigkeit nahestehende Stoffe herstellen und dafür Sorge tragen, daſs zwischen ihr und dem Unterkleid genügend weite Lufträume sich befinden, daſs jedenfalls nur geringe Flächen dem Körper anliegen, so würde eine dunklere Farbe zweifellos zweckmäſsiger

sein als weifs. Am vorteilhaftesten trüge sich ein dünner Stoff, der aufsen weifs, innen schwarz wäre unter der Voraussetzung, dafs seine Ventilierbarkeit unter dieser Doppelschichtung nicht wesentlich gelitten habe. Die äufsere weifse Lage könnte allenfalls durch eine gelbe (hellgelb) oder hellgraue ersetzt werden. Gelb reflektiert nächst weifs noch am meisten helle Wärmestrahlen, da das Maximum der Wärmewirkung des Sonnenlichts bei Gelb liegt. Temperaturmessungen, die ich an verschiedengefärbten Flaschen (deckende Färbung) vornahm, haben diese starke Re-



Kurve 9.

Erwärmung von verschiedenfarbigen Flaschen (Temper. der eingeschlossenen Luft).

flexion von Gelb erwiesen. Das hier abgebildete Diagramm veranschaulicht den Einflufs der Farbe auf die Erwärmung.

Die Frage eines praktischen Absatzes solcher Stoffe nach Mode, Haltbarkeit etc. wird hier bei Besprechung der hygienischen Brauchbarkeit unberücksichtigt gelassen.

Es ist nötig, hier mit einigen Worten auf den englischen Tropenstoff »Solaro« einzugehen, welcher neuerdings grofse Verbreitung gefunden hat. Derselbe besteht aus einer äufseren Lage, die in allen möglichen Farben ausgewählt werden kann, und einer inneren roten Lage, die bei allen Sorten dieselbe ist. Der Stoff ist relativ dünn (0,4 mm) und von der Luftdurchlässigkeit etwa eines mittelstarken Flanells. Die rote Lage soll den Zweck haben, die chemisch wirksamen ultravioletten Strahlen des Sonnenlichts

vom Körper abzuhalten, da diese von dem Erfinder für die den Körper besonders schädigenden Strahlen angesehen werden.

Dazu ist zunächst zu bemerken, dafs von einer tiefergehenden Schädigung des Körpers durch die ultravioletten Strahlen der Sonne nicht die Rede sein kann, auch in den Tropen nicht mit einer relativen Feuchtigkeit von 80—90 % und der doppelten Solarkonstante. Das Erythema solare ist ja nur eine Oberflächenwirkung und z. T. auch mit durch die helle Strahlung der Sonne veranlafst. Eine solche Wirkung des ultravioletten Anteils des Sonnenlichts auf tiefere Gewebsgebiete ist ja schon um deswillen ausgeschlossen, weil die Energie dieses Spektralgebiets in Meereshöhe infolge Absorption in der Luft minimal ist. Um das klinische Bild eines Sonnenstichs hervorzurufen, reicht sie keinesfalls aus. Die bisher mit viel intensiveren ultravioletten Lichtarten z. B. Eisenelektrodenlicht, vorgenommenen Bestrahlungen von rasierten Meerschweinchenschädeln in allernächster Nähe der Quelle und unter Benutzung einer Quarzsammellinse (P. Schmidt, Möller) haben keinerlei tiefergehende Schädigung ergeben.

Eine weitere Beobachtung widerlegt sogar diese Ansicht ohne weiteres. Alle Schädigungen, die ultraviolette Strahlen hervorrufen, haben eine Latenzzeit von mindestens 6 Stunden. Beim Sonnenstich ist dagegen das oft sehr rasche Einsetzen der Erscheinungen nach kurzer Sonnenbestrahlung sattsam bekannt.

Diese immer vorhandene Latenz der Symptome nach ultravioletter Bestrahlung betont neuerdings A. Birch-Hirschfeld auf Grund eigener Versuche und Beobachtungen am Auge, wo die Schädigung in erster Linie die vorderen Medien, nach Entfernung der fluoreszierenden Linse aber auch die Retina betreffen kann, falls die Lichteinwirkung stark und nahe genug war. (A. Birch-Hirschfeld: Die Wirkung der ultravioletten Strahlen auf das Auge, v. Gräfe's Arch. f. Ophthalmologie LVIII. Bd. 3. Heft.)

Wenn diese äufserst empfindlichen Nervenelemente der Retina bei Anwendung konzentrierten ultravioletten Lichts und langer Einwirkungsdauer mit einer so langen Latenz reagieren, so würde man bei den Nervenelementen der Hirnrinde, welche

unter dicken blutreichen Gewebsschichten liegen, zum mindesten eine gleiche Latenz erwarten müssen.[1])

Ferner fragt es sich, hält denn diese rote Lage des »Solaro« wirklich die ultravioletten Strahlen in besonders hohem Maſse ab, wie versprochen wird? Von der Absorption roter Stoffe für reine ultraviolette Strahlen ist zunächst physikalisch noch nichts bekannt, wahrscheinlich gilt dieselbe nur für das helle Spektrum (blau und violett). Wie aber unsere Photographien gezeigt haben, absorbieren andere Farben die chemisch wirksamen hellen Strahlen naturgemäſs erst recht, vor allem schwarz. Glühlicht und stark ultraviolettes Uviollicht ergaben keinerlei qualitative Unterschiede. Dichtheit und Farbe des Gewebes bestimmen die Lichtdurchlässigkeit. (Beim Sonnenlicht identisch mit Wärmedurchlässigkeit.) Wenn der englische »Solaro« Schutz gegen Sonnenstich, oder sagen wir hier, wo es sich um Kleidung handelt, richtiger, gegen »Hyperthermie« (beide sind scharf zu trennen!) und vielleicht auch gegen das Erythema solare bieten sollte, so liegt es lediglich an der gröſseren Absorption der hellen Wärmestrahlen und chemischen Strahlen des Sonnenlichts durch die Dichtheit des Gewebes bei relativ guter Lüftbarkeit. Dieser Erfolg würde aber noch besser statt mit Rot mit Schwarz erreicht. Jedenfalls hat eine dunkelfarbige untere Lage nur einen Sinn, wenn die obere Schicht weiſs oder doch hellfarbig (gelb, hellgrau) und der ganze Stoff dünn und gut luftdurchlässig ist. Der Ventilationswert von »Solaro« beträgt, Flanell = 1, $^1/_8$, von einem gleichzeitig untersuchten deutschen Offizierskaki $^1/_7$, wobei der letztere aber noch weniger lichtdurchlässig ist, wie die Photographie zeigte. Ein in Deutschland hergestellter Assolarstoff lieſs etwas mehr Licht durch, war aber dagegen um ca. 30 % luftdurchlässiger als der englische.

---

1) Ferner verweise ich zur Orientierung über die Tiefenwirkung ultravioletten Lichts auf die vorzüglichen Arbeiten aus dem Finsen-Institut in Kopenhagen: 1. V. Maar, Über die Tiefenwirkung der Finsen-Reyn-Lampe und der Kromayer-Lampe. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis, XC. Bd., 1. u. 2. Heft. 2. G. Busck, Bemerkungen über die Quecksilberwasserlampe von Kromayer. Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 28.

Verhalten der Negerhaut.

Die Untersuchung der Haut mittels Thermosäule und Galvanometer zeigt, daſs die Haut eines tiefschwarzen Negers nur etwa die Hälfte der Wärmemenge reflektiert wie die weiſse. Daraus geht hervor, daſs der Neger unter den gleichen Bedingungen mehr Wärme in der Sonne absorbiert als der Weiſse. Deshalb müſste er sich mehr in der Sonne erwärmen als der Weiſse, wenn nicht besondere Reguliervorrichtungen gegen eine Hyperthermie getroffen wären. Eine solche erblicke ich in der Annäherung der Absorptionszone für helle Strahlung an die Oberfläche bei der pigmentierten Rasse. Wahrscheinlich vermag der Pigmentierte auch die Transpiration, ferner die Talgproduktion auf starken Lichteinfall hin besser zu regulieren. Eine mit Talg eingefettete Haut wird natürlich besser reflektieren als eine trockne.

Um mir über die Funktion schwarzer Haut speziell bei Luftbewegung und intensiver Strahlung eine klare Vorstellung zu machen, stellte ich Versuche mit Flaschen an, die z. T. durchsichtig gelassen, z. T. aber auch schwarz angestrichen waren, und zwar die einen innen, die anderen auſsen, um den Einfluſs der verschiedenen Oberflächenbeschaffenheit zu übersehen; die letzteren beiden verhielten sich gleich in der Sonne. Im übrigen erwärmten sich die schwarzen Flaschen wesentlich höher als die nicht angestrichenen. Wurden sie dann aber dem Luftstrom des elektrischen Ventilators bei fortdauernder Bestrahlung ausgesetzt, kühlten sich die schwarzen Flaschen noch mehr ab als die nicht angestrichenen. Die Erklärung dieses auffälligen Verhaltens liegt nahe: Die Wärme, welche bei den schwarzen Flaschen zunächst nur im Glase absorbiert wird, wird rasch wieder an die vorüberstreichende Luft abgegeben, während die Absorption der Strahlung bei den nicht angestrichenen Flaschen in der Tiefe am Thermometer, wo der Luftstrom natürlich unwirksam ist, stattfindet. Diese physikalischen Verhältnisse treffen bis zu einem gewissen Grade auch für die diathermane weiſse und undurchsichtige schwarze Haut zu.

Vergleichende Temperaturmessungen an Weifsen und Schwarzen in der Sonne.

Ich versuchte nun weiter, das Verhalten der Körpertemperatur bei Weifsen und Schwarzen in der Sonne zu studieren und nahm bei 20 Weifsen und 3 Schwarzen unter gleichen Bedingungen in einem hiesigen Sonnenbad Temperaturmessungen vor (Achselhöhle.) Ich bemühte mich, dabei auch festzustellen, ob Unterschiede zwischen schon pigmentierten Weifsen, welche bereits länger badeten, und Anfängern vorhanden seien.

Es traten im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Stunden in allen Fällen bei körperlicher Ruhe-Temperaturerhöhungen von rund 0,5 bis 0,8° C ein, in einem einzigen Fall sogar um 1,3° C, bei einem völlig braun gebrannten alten Besucher des Sonnenbades (Germaniabades).

Die 3 Pigmentierten reagierten folgendermafsen:

1. Araber aus Aden, 11 Jahre schon in Europa.
   Erhöhung um 0,3° C.
2. Neger aus Süd-Nigeria, 1 Jahr in Europa, tiefschwarz.
   Erhöhung um 0,8° C.
3. Neger aus Liberia, 15 Jahre in Europa, tiefschwarz.
   Erhöhung um 0,6° C.

Die Temperaturerhöhung war bei den Schwarzen also die gleiche wie bei den Weifsen. Unter den Weifsen waren konstante Unterschiede zwischen schon gebräunten und Anfängern nicht feststellbar, noch auch Beziehungen zwischen dem Mafse der Transpiration und dem Grade der Temperaturerhöhung.

Ich habe bei diesen Messungen durchaus den Eindruck gewonnen, dafs die individuellen, offenbar auf verschieden zweckmäfsiger Innervierung der Hautgefäfse und der Hautdrüsen beruhenden Unterschiede diejenigen Unterschiede, welche durch die physikalischen Verhältnisse der Absorption durch die Farbe bedingt sind, vollständig verschwinden lassen. Je prompter jemand seine Hautgefäfse erweitert und transpiriert auf Lichteinfall, desto gröfser die Abkühlung.

Diese individuellen nervösen Unterschiede werden bei Schwarzen wahrscheinlich in ganz gleicher Weise vorhanden sein. (Siehe Araber und Neger beim Versuch), so dafs nur ein sehr grofses Beobachtungsmaterial von vielen hundert Personen eine einigermafsen zuverläfsige Kritik der Absorptionsverhältnisse aus den Temperaturmessungen zuläfst. Es wäre zu wünschen, dafs zur Förderung der Tropenphysiologie solche Messungen daheim und unter einer heifseren Sonne recht zahlreich ausgeführt würden.

Kurze Zusammenfassung.

1. Unter den dickeren, wenig luftdurchlässigen Stoffen, wie sie zurzeit noch vielfach für unsere Sommer- und Tropenkleidung verwandt werden, sind die weifsen hygienisch zweckmäfsiger als die dunkelfarbigen.
2. Von dünnen Stoffen, die sich in ihrer Luftdurchlässigkeit etwa mittlerem Battist annähern (dünnem Lüster), verdienen die dunkelfarbigen unter der Voraussetzung den Vorzug, dafs die Kleidung keinesfalls dem Körper in gröfserer Fläche dicht anliegt, sondern locker, beweglich mit grofsen Lufträumen herabhängt (vorbildlich japanischer Kimono, Beduinenmäntel, römische Toga). Bei dickem Stoff ist auch unter dieser Voraussetzung die dunklere Farbe ungünstiger.
3. Es wäre zur Abhärtung gegen Luft und Sonne dringend zu wünschen, dafs die Mode der Sommer- und Tropenkleidung zu wesentlich dünneren, luftigeren Stoffen überginge, und dafs eng anliegende Kleider ein für alle Mal verschwänden. Die Ventilation der Kleidung wäre aufser durch die Porosität des Gewebes durch weite Ärmel und Beinkleider, wenn möglich durch besondere Ventilationseinrichtungen (z. B. Koller bei Sportsanzügen) zu gewährleisten. Die ergiebige Ventilierbarkeit ist bei weitem die allerwichtigste hygienische Forderung, die mindestens an eine Sommer- oder Tropenkleidung zu stellen ist.

4. Bei intensiver Sonnenstrahlung wären dünne, gut luftdurchlässige Stoffe mit glatter, weifser, gelber oder doch mindestens hellfarbiger Oberfläche und dunklerer unterer Lage (braun, blau oder am besten schwarz) am zweckmäfsigsten. Die dunkelfarbige untere Lage gestattet zu einer Dünne des Stoffes herabzugehen, die sonst bei Weifs durch allzu grofsen Lichteinfall bedenklich wäre.

5. Der »Sonnenstich« wird nicht durch die ultravioletten, sondern durch die hellen Sonnenstrahlen, welche tief eindringen in den Körper und sich bei ihrer Absorption in Wärme umwandeln, hervorgerufen.[1])

6. Der englische Tropenstoff »Solaro« mit roter unterer und beliebig wählbarer äufserer Lage kann keinesfalls ein spezifischer Schutz gegen Sonnenstich sein. Er bedeutet aber durch Abhaltung von hellen Wärmestrahlen bei relativ guter Ventilierbarkeit immerhin einen gewissen Fortschritt. Der in Deutschland hergestellte Assolarstoff ist um ein geringes lichtdurchlässiger als der englische, besitzt dafür aber den Vorzug gröfserer Porosität als dieser.

7. Der Vorzug der farbigen Rasse in der Tropensonne vor der weifsen beruht darin, dafs die Pigmentschicht, abgesehen von der Verhütung einer Hautverbrennung (Erythema solare), die Absorptionszone für die Sonnenstrahlen in eine oberflächlichere Lage als beim Weifsen verlegt, wodurch die Abgabe der absorbierten Sonnenwärme erleichtert wird.

8. Bei der Wärmeregulierung des Körpers während intensiver Sonnenbestrahlung bestehen grofse individuelle Unterschiede, die auf nervöse Einflüsse zurückzuführen sind (Gefäfserweiterung, Schweifs-, Talgsekretion). Diese individuellen Unterschiede scheinen bei der pigmentierten

1) Die chemischen ultravioletten Strahlen der Sonne können höchstens eine oberflächliche Wirkung ausüben (Erythema solare).

und weifsen Rasse in gleicher Weise zu bestehen und sind so erheblich, dafs der Einflufs der Farbe der Haut schwer erkennbar wird.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Hofmann, sowie Herrn Geheimrat Wiener, Direktor des Physikalischen Instituts der Universität und seinen Herren Assistenten für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse verbindlichst zu danken, ganz besonders Herrn Privatdozenten Dr. H. Scholl, der mir bei meinen Studien fortgesetzt in liebenswürdigster Weise mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Über Immunisierung per os.

Von

Eijiro Yoshida.

(Aus dem Hygienischen Institut zu Tübingen.)

Die frühere Art der Behandlung von Infektionskrankheiten bestand lediglich darin, dafs man ihre einzelnen Symptome, die sie darboten, sobald sie einen bedrohlichen Grad erreicht hatten, zu bekämpfen suchte. Neben diätetischen Verordnungen die er erteilte, wendete der Arzt sein Hauptaugenmerk auf die Beobachtung der Körpertemperatur. Gegen die eigentliche Ursache der Krankheit, die Krankheitserreger, aber war er so gut wie machtlos.

In der Serumtherapie ist dem Arzt eine scharfe Waffe in die Hand gegeben worden, die er mit grofsem Erfolge verwendet um den erkrankten Körper vor der verderblichen Wirkung der Krankheitserreger zu bewahren.

Leider ist die Serumtherapie nicht allen Infektionskrankheiten gegenüber gleich wirkungsvoll. Ihre hauptsächlichsten Triumphe feiert sie verwendet in Gestalt des antitoxischen Serums, das nicht die Krankheitserreger selbst in ihrer Lebenstätigkeit beeinflufst, wohl aber die von ihnen gebildeten giftigen Stoffwechselprodukte unschädlich macht. Die Infektionskrankheiten, deren Erreger von dem primär befallenen Organ aus in die Körpersäfte des Menschen übergehen, von denen wir den menschlichen Körper nur durch Abtötung der Erreger befreien können, sind wir nicht in gleicher Weise zu unseren Gunsten zu beeinflufsen imstande. Das antibakterielle Serum wirkt als therapeutisches Mittel nicht ebenso schnell und sicher, wie das antitoxische.

Antibakterielle Schutzstoffe verleiben wir dem Körper mit besserer Aussicht auf Erfolg zum Zweck der künstlichen Immunisierung ein. Sei es, dafs wir aktiv immunisieren, d. h. abgetötete oder abgeschwächte Krankheitserreger injizieren oder passiv, d. h. hierzu ein Immunserum verwenden: wir erreichen, dafs die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen eine bestimmte Art von eingedrungenen Krankheitserregern erhöht wird. Diese unter dem Namen der Schutzimpfung bekannte Methode der spezifischen Immunisierung wird bei Cholera, Pest und Typhus mit sicherem Erfolge angewendet. Gewöhnlich verfährt man bei der Immunisierung gegen eine dieser ebengenannten Krankheiten in der Weise, dafs man die bei 60 bis 65 °C abgetöteten Cholera-, Pest- oder Typhusbazillen subkutan meist in der Gegend des Oberarms oder am Bauch injiziert. Der Körper reagiert auf diese Injektion mit Allgemeinerscheinungen, die in Temperaturerhöhungen, Kopfschmerzen und starkem Krankheitsgefühl bestehen. Die Allgemeinerscheinungen gehen rasch zurück, die Injektionsstelle bleibt noch einige Tage druckempfindlich.

Will man bei Typhus sichere und auf längere Zeit hinaus bestehende Immunisierung erreichen, so mufs die Schutzimpfung mit gesteigerter Dosis wiederholt werden. Bei der ersten Impfung injiziert man gewöhnlich 2 Gramm abgetöteter Kultur, bei der zweiten 4 Gramm und bei der dritten 6 Gramm.

Obgleich die Erscheinungen, die nach der Impfung beobachtet werden, niemals bedrohlichen Charakter annehmen, so sind sie doch so lästig und unangenehm, dafs viele Personen sich weigern, wenn nicht schon die erste, so doch die zweite oder dritte Impfung ausführen zu lassen. Erfahrungen hierüber liegen vor bei Soldaten der deutschen Schutztruppe.

Infolge zahlreicher Todesfälle, die die Schutztruppe in Südwestafrika an Typhus erlitten hatte, wurde beschlossen, die Truppe möglichst noch vor ihrer Einschiffung in Deutschland nach dem Verfahren von Pfeiffer und Kolle zu impfen. Von 100 Geimpften unterwarfen sich nur 18 dreimal, 52 zweimal und 30 nur einmal der Impfung. Die meisten wollten also lieber die Gefahr später an Typhus zu erkranken auf sich nehmen, als

zum zweiten und dritten Male die Reaktionserscheinungen nach der Schutzimpfung durchmachen.

Es ist demnach die Schutzimpfung nach dem Verfahren von Pfeiffer und Kolle bei Typhus und Cholera und nach dem von Haffkin bei Pest noch keineswegs als das Ideal einer Schutzimpfung anzusehen. Vielmehr erscheint das Bestreben, den Organismus auf andere Weise als durch subkutane Einverleibung abgetöteter Krankheitserreger zu immunisieren, sehr berechtigt. Zu diesen neueren Bestrebungen gehören die Versuche über stomachale Einverleibung des immunisierenden Materials.

Wenn man aus rein theoritischen Erwägungen heraus, ohne Kenntnis der bisher über Immunisierung per os angestellten Versuche, sich fragt, ob ein derartiges Verfahren Aussicht auf Erfolg bietet, so mufs man diese Frage unbedingt bejahen. Wissen wir doch, dafs die Art und Weise der Einverleibung des Impfstoffes von grofser Bedeutung ist für den späteren Infektionsmodus. Tiere z. B., die nach dem Pasteur'schen Impfverfahren der subkutanen Einverleibung von abgeschwächten Milzbrandbazillen selbst einen hohen Grad der Immunität gegen Impfmilzbrand erlangt haben, gehen häufig infolge von Fütterungsmilzbrand, namentlich mit Sporenmaterial, zugrunde. In gleicher Weise verhalten sich Meerschweinchen, die Schutzimpfungen gegen Cholera unterworfen wurden: Auch sie kann selbst eine starke aktive Immunität nicht gegen eine Darminfektion schützen.

Immunisierungsversuche per os würden hiernach ganz besonders Aussicht auf Erfolg namentlich bei Krankheiten haben, deren Erreger mit dem Munde aufgenommen sich zunächst im Darm festsetzen und dort Krankheitserscheinungen verursachen, Von diesen Krankheiten interessiert uns am meisten der Typhus.

Am Menschen sind solche Versuche noch nicht gemacht worden, wohl aber am Tier. Löffler[1]) versuchte, Mäuse gegen Mäusetyphus zu immunisieren. Seine diesbezüglichen Versuche sind vor allem deshalb so wertvoll, weil der Mäusetyphus eine Krankheit der Maus ist, die mit dem Typhus des Menschen die allergröfste Ähnlichkeit hat. Die Erreger des Mäusetyphus werden, wie die des menschlichen Typhus, mit der Nahrung

aufgenommen. Nach mehrtägiger Inkubationszeit wird das Tier krank. Es treten diarrhöische Stühle auf, das Tier sitzt, gegen leichtere Reize unempfindlich, zusammengekauert da; die Augenlider sind verklebt. Erst gegen das letale Ende hin treten einige Zuckungen auf, die das Tier auf die Seite werfen, in welcher Stellung es verendet. Die Tiere sterben, wie Kutscher und Meinicke[2]) berichten, zwischen dem 4. und 14., nach Löffler zwischen dem 6. und 10. Tage nach der Fütterung. Bei der Sektion findet man neben den Erscheinungen des Erstickungstodes: dunkelkirschrotes, flüssiges Blut im Herzen, starke Hyperämie aller Organe, blutüberfüllte feinste Kapillaren, Milztumor und stark geschwollene Lymphfollikel des Darmes. Ihre Vergröfserung ist so erheblich, dafs sie nach der Aufsenseite des Darmes zu vorgebuchtet sind; der Darminhalt ist dünnflüssig, die Darmserosa gerötet. Das Blut ist mit Mäusetyphusbazillen überfüllt.

In hohem Grade empfänglich sind für Mäusetyphus vor allem weifse Mäuse und Feldmäuse. Natürliche Immunität dagegen kommt bei ihnen so gut wie nicht vor. Löffler, der Entdecker des Mäusetyphusbazillus, hat sie im Verlauf seiner vielen tausend Tierversuche, die er angestellt hat, höchstens bei grauen Hausmäusen ab und zu gefunden. Dies ist wichtig, denn man ist berechtigt, das Ausbleiben der Infektion nach Fütterung mit Mäusetyphusbazillen auf die vorausgegangene Behandlung zurückzuführen.

Zu seinen Immunisierungsversuchen verwendete Löffler zunächst Agar-Agarkulturen der Mäusetyphusbazillen, die, nach Aufstreichen auf Glasplatten im Exsikator über Chlorkalzium getrocknet, nach zweistündigem Erhitzen auf 120° oder halbstündigem auf 150° abgetötet worden waren. Kochsalzsuspensionen der abgekochten und im Mörser pulverisierten Bazillenmasse wurde Feldmäusen intraperitioneal eingespritzt. Das Pulver war sehr giftig. Wurde mehr als 1/10 mg genommen, so gingen die Tiere unter schweren Vergiftungserscheinungen ein. Nach drei Wochen wurde die Impfung mit 1/10 Bazillensubstanz wiederholt, und 18 Tage später erfolgte die Fütterung mit lebenden, viru-

lenten Mäusetyphusbazillen. Das Ergebnis war, dafs alle Tiere starben. Immun gegen Mäusetyphus waren also die Tiere nach intraperitonealer Vorbehandlung mit abgetöteten Mäusetyphusbazillen nicht geworden.

Der gleiche negative Erfolg wurde erzielt nach subkutaner und intraperitonealer Vorbehandlung der Mäuse mit getrockneten pulverisierten Organteilen von Mäusen, die an Mäusetyphus verendet waren.

Nach diesem Ergebnis stellte Löffler weitere Versuche mit in ihrer Virulenz abgeschwächten und abgetöteten Mäusetyphusbazillen an, die er den Tieren per os reichte. Die Abschwächung erfolgte durch Aufträufelung von abgeschwemmten Agarkulturen auf Zuckerstücke, die Abtötung durch Erwärmung auf 70° C. Die Tiere wurden nur zweimal vor der Darreichung des virulenten Materials mit abgeschwächten Bazillen gefüttert. Zwei von 4 vorbehandelten Tieren überlebten die erste Fütterung, eines von ihnen erlag der zweiten, die zwei Monate nach der ersten, das andere der dritten Fütterung, die einen Monat nach der zweiten vorgenommen wurde. Mit abgetöteten Bazillen wurden die Tiere längere Zeit gefüttert und zwar elfmal in 15 Tagen. Die Fütterung war für die Tiere nicht gleichgiltig. Von 8 Mäusen starben 2 daran, offenbar, da die Organe frei von Bazillen waren, an Vergiftung. Die übriggebliebenen Tiere wurden im Verlauf von weiteren 14 Tagen noch sechsmal mit abgetöteten Kulturen gefüttert. Es starben von ihnen noch 2, so dafs, da die eine Maus am 14. Tag zwecks Prüfung der Agglutination getötet worden war, dem eigentlichen Versuch nur 3 Mäuse unterworfen wurden. Von diesen starb die eine 11 Tage nach der Fütterung mit virulenten Mäusetyphusbazillen. Ihre Milz war klein, Mäusetyphusbazillen wuchsen aus dem Blut nicht aus. Die beiden anderen Tiere blieben gesund, sie erlagen aber einer zweiten, 18 Tage der ersten nachfolgenden Fütterung mit virulenten Bazillen.

Die Versuche *Löfflers* haben zu dem wichtigen Ergebnis geführt, dafs es *möglich* ist, mit abgeschwächten oder abgetöteten *Mäusetyphusbazillen* Mäuse gegen Mäusetyphus zu immunisieren.

Das Verfahren Löfflers läfst immer noch etwas zu wünschen übrig; denn erstens ist die Vorbehandlung nichts weniger als ungefährlich: es starben im letzten Versuch die Hälfte der vorbehandelten Tiere, und zweitens ist die Immunität nur von ganz kurzer Dauer: schon nach 18 Tagen war sie nicht mehr imstande, die Wirkung einer erneuten Infektion abzuwenden. Aus diesem Grunde sind in der letzten Zeit von Herrn Professor Wolf Immunisierungsversuche per os gegen Mäusetyphus ausgeführt worden. Diese Versuche sind inzwischen auszugsweise veröffentlicht worden [3]. Ich folge aber gern einer Aufforderung des Herrn Professor Wolf, sie hier ausführlich wiederzugeben und sie in mehrfacher Hinsicht zu ergänzen. Die Vorbehandlung der Mäuse geschah in den vorliegenden Versuchen mit Paratyphusbazillen.

Tromsdorff [4] und Bonhoff [5] wiesen zuerst darauf hin, dafs Paratyphus- und Mäusetyphusbazillen identisch seien. Beiden kamen Fälle von Erkrankungen vor unter Personen, die mit Mäusetyphusbazillen versehene Brotwürfel auf das Feld gelegt hatten zum Zweck der Bekämpfung der Mäuseplage. Aus den diarrhöischen Stühlen dieser Person konnten sie Mäusetyphusbazillen züchten. Bonhoff gelangte zu der Ansicht der Identität von Mäusetyphus- und Paratyphusbazillen auf Grund von Labatoriumsversuchen. Er fordert das behördlicherseits zu erlassende Verbot der Bekämpfung der Feldmäuseplage mit dem Löffler'schen Bazillus.

Auch Schottmüller [6] kam zu dem gleichen Ergebnis wie Bonhoff. Er isolierte bei drei voneinander unabhängigen Fällen von Cholera nostras das »Bacterium enteritidis Gärtner«, und dieses war ebenso wie seine Kulturen des »Paratyphus B« für Mäuse bei Fütterung pathogen.

Auch nach einer Arbeit von Smidt [7] stimmen Mäusetyphus, Bazillus parathyphi B und Bazillus suipestifer miteinander völlig überein und lassen sich mit Hilfe der gebräuchlichen Untersuchungsmethoden nicht auseinanderhalten.

Schliefslich haben wir noch die ausgedehnten Untersuchungen von Kutscher und Meinicke zu erwähnen, die ebenfalls für die Identität der genannten Bazillengruppe eintreten.

Kutscher und Meinicke gelang es ferner, durch Vorfütterung lebender Paratyphus- und Mäusetyphusbazillen, Meerschweinchen aktiv gegen beide Bakterienarten, auch wechselseitig zu immuniseren. Beide Autoren verfuhren in der Weise, dafs sie den zu immunisierenden Tieren eine 24 Stunden bei 37° gewachsene Bouillonkultur mit Mohrrübenschnitzel gut vermischt vorsetzten. Nach 4 Wochen erwiesen sich die Tiere hoch immun gegen die intraperitoneale Infektion mit der tausend bis zehntausendfachen tötlichen Menge Paratyphus- und Mäusetyphusbazillen und zwar auch wechselseitig.

Während demnach Kutscher und Meinicke schon mit einmaliger Fütterung im Meerschweinchenkörper so reichlich Immunstoffe sich bilden sahen, dafs die Tiere gegen nachfolgende intraperitoneale Infektion geschützt waren, mufste Löffler weifse und Feldmäuse über eine lange Zeit hin füttern, um sie gegen die Infektion per os zu schützen.

Die vorliegenden Versuche sind mit 5 verschiedenen Paratyphus B-stämmen ausgeführt worden. Sie gehören zur Bakteriensammlung des Hygienischen Instituts und tragen die Namen Hünermann, Schottmüller, Korte, Berlin, Idar.

Diese 5 verschiedenen Stämme sind weder subkutan noch bei Einverleibung per os für weifse oder Feldmäuse pathogen. Die Angaben über die Pathogenität der Paratyphus-B-Bazillen lauten in der Literatur sehr verschieden.

Kutscher und Meinicke (l. c.) prüften die Virulenz ihrer 64 Stämme durch intraperitoneale Infektion an Meerschweinchen. Sie hatten 3 nichtpathogene, einen der das Tier erst bei Injektion von 1/10 Normalöse, einen der es bei 1/50 Normalöse tötete, anderseits 4, die den Erfog schon mit 1/100000 Normalöse Bazillensubstanz herbeiführte.

Nach Kurth[8]) hatten bei einigen Paratyphusfällen in Bremen gezüchtete Kulturen eine Virulenz von 1/200 Öse für Meerschweinchen bei intraperitionealer Infektion.

Die Virulenz der gelegentlich der Saarbrückener Paratyphusepidemie isolierten Keime Hünermanns[9]) betrug $^1/_{10}$ Öse für Kaninchen bei intraperitonealer Infektion.

B. Fischer[10]) tötete Meerschweinchen mit $^1/_{1000}$ Öse seiner bei einer Paratyphusepidemie in Kiel isolierten Kultur.

Aus diesen Angaben, die sich noch vervollständigen liefsen, ohne allerdings das Bild wesentlich zu ändern, geht hervor, dafs Paratyphusbazillen, selbst frisch von einem Krankheitsfall weg isoliert, sich in ihrer Virulenz Meerschweinchen gegenüber bei intraperitionealer Infektion sehr verschieden verhalten.

Verfütterungsversuche an Mäuse und Meerschweinchen sind, soweit in der Literatur gefunden werden konnte, nur von Kurth und Korte[11]) ausgeführt worden. Die Tiere blieben sämtlich am Leben. Es war auch nicht möglich, durch diese Verfütterung Immunisierung zu erreichen.

Die 5 Laboratoriumsstämme des hygienischen Institutes verhalten sich also bezüglich der Möglichkeit, durch Verfütterung Mäuse krank zu machen, wie die von Kurth und Korte. Ihre Virulenz ist nur noch geringer, da es auch nicht möglich war, Mäuse mit den subkutan verimpften Bazillen zu töten.

Mit diesen 5 Paratyphusstämmen sind folgende Versuche ausgeführt worden:

Vier weifse Mäuse erhielten täglich als einziges Futter je einen Brotwürfel, der 5 ccm einer 24 Stunden bei 30° gewachsenen Paratyphuskultur aufgenommen hatte.

Nach Beendigung der Vorbehandlung wurde der Brotwürfel statt mit Paratyphusbouillon mit Mäusetyphusbazillen getränkt. Die Tiere stürzen sich meist gierig auf das nasse Brot, um die Flüssigkeit von ihm abzulecken. Sie nehmen sofort grofse Mengen von Bazillen in sich auf.

Bei der ersten Versuchsreihe wurde täglich mit dem Paratyphusstamm gewechselt, so dafs die Mäuse jeden der 5 Stämme mehrmals erhielten.

Das Ergebnis des ersten Versuchs ist folgendes:

Maus 1 erhielt Mäusetyphus nach 15 tagelanger Fütterung: lebt.
Kontrollmaus: † nach 12 Tagen.
Maus 2 erhielt Mäusetyphus nach 20 tagelanger Fütterung: † nach 10 Tagen.
Kontrollmaus: † nach 10 Tagen.
Maus 3 erhielt Mäusetyphus nach 25 tagelanger Fütterung: lebt.
Kontrollmaus: † nach 5 Tagen.
Maus 4 erhielt Mäusetyphus nach 30 tagelanger Fütterung: † nach 21 Tagen.
Kontrollmaus: † nach 9 Tagen.

Hierzu ist zu bemerken, dafs bei dieser Versuchsreihe Maus und Kontrollmaus in demselben Behälter gelassen wurden. Erst wenn sich Krankheitserscheinungen zeigten, wurden beide getrennt. Bei Maus 4 war das verabsäumt worden. Die verendete Kontrollmaus wurde mit angefressenem Kopf aufgefunden. Es ist demnach höchst wahrscheinlich, dafs der Tod von Maus 4 auf die 12 Tage vorausgegangene zweite Infektion mit dem Blut der verendeten Kontrollmaus zurückzuführen ist. Denn es überleben, wie bereits erwähnt, ohne vorangegangene immunisatorische Beeinflussung mit Mäusetyphusbazillen gefütterte Mäuse niemals den 15. Tag.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde jede Maus in einem gesonderten Behälter aufbewahrt, und es erhielt jede Maus einen einzigen Paratyphusstamm.

Das Ergebnis dieses zweiten Versuches ist folgendes:

5 weifse Mäuse erhielten mit 2 Kontrollmäusen nach 15 tägiger Vorbehandlung Mäusetyphusbouillon. Die Kontrollmäuse erlagen der Infektion am 7. und 8. Tage.

Nach 7, 8 und 13 Tagen starben die mit Idar, Schottmüller und Berlin vorbehandelten Mäuse, Korte und Hünermann blieben am Leben.

5 weifse Mäuse erhielten mit 2 Kontrollmäusen nach 30 tägiger Vorbehandlung Mäusetyphusbouillon. Die Kontrolltiere starben am 6. Tage nach der Fütterung.

Nach 10 Tagen verendete die Maus Schottmüller, nach 20 Tagen Korte. Idar, Hünermann und Berlin blieben am Leben.

Die 20 Tage nach der Infektion gestorbene Maus Korte bietet um deswillen besonderes Interesse dar, weil sie seit dem 11. Tage krank, erst nach 9 tägigem Ringen mit dem Tode zugrunde ging.

Es ist dieses Verhalten ein deutliches Zeichen dafür, dafs durch die vorausgegangene 30tägige Fütterung Immunstoffe zwar gebildet worden, nicht aber in genügender Menge vorhanden waren, um die verderbliche Wirkung der Krankheitserreger fernzuhalten. Es sei ausdrücklich erwähnt, dafs alle gestorbenen Mäuse seziert und genau mikroskopisch und kulturell auf das Vorhandensein von Mäusetyphusbazillen im Blut untersucht wurden.

Versuch 3.

Die beiden aus der ersten Serie des Versuchs 2 überlebenden Mäuse erhielten 25 Tage nach der ersten Fütterung erneut Mäusetyphusbazillen per os. In der Zwischenzeit hatten sie gewöhnliches Futter erhalten. Die mit Hünermann vorbehandelte Maus starb am 9. Tage, die andere (Korte) blieb leben.

Der gleiche Versuch wurde angestellt ebenfalls 25 Tage nach der ersten Fütterung mit den 3 überlebenden der zweiten Serie des Versuchs 2. Von dieser starb Berlin nach 6 Tagen, Idar und Hünermann blieben am Leben.

Versuch 4.

Die 3 überlebenden Mäuse aus Versuch 3 erhielten wiederum 25 Tage nach der zweiten Fütterung zum drittenmal Mäusetyphusbazillen. Sie blieben am Leben ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen.

Versuch 5.

Zur Beantwortung der Frage, wie lange die Vorbehandlung mit Paratyphusbazillen durchgeführt werden mufs, um die Tiere vor der nachfolgenden Infektion per os mit Mäusetyphusbazillen zu schützen, wurden 10 weifse Mäuse täglich abwechselnd mit Korte und Hünermann gefüttert, danach erhielt die erste nach 1, die zweite nach 2, die dritte nach 3 usw. Tagen Mäusetyphusbazillen per os.

Das Ergebnis des Versuchs ist aus der folgenden Zusammenstellung zu ersehen:

Dauer der Vorbehandlung mit Paratyphus	Erfolg	Sektionsbefund
1 Tag	† nach 10 Tagen	Mäusetyphus
2 Tage	† » 10 »	»
3 »	† » 10 »	»
4 »	† » 8 ½ »	»
5 »	lebt	—
6 »	† nach 26 Tagen	vgl. unten
7 »	† » 27 »	»
8 »	lebt	—
9 »	lebt	—
10 »	† nach 9 Tagen	Mäusetyphus.

Die beiden, nach 6 und 7 tägiger Vorbehandlung mit Paratyphusbazillen, mit Mäusetyphusbazillen gefütterten und gestorbenen Mäuse hatten keine Bazillen im Blut. Die erstgenannte war an innerer Verblutung gestorben. Die Bauchhöhle war voll Blut. Der Darm erwies sich frei von geschwellten Follikeln oder Geschwüren, sein Inhalt war dickflüssig. Die etwas vergröſserte Milz lieſs auf Ausstrichpräparaten keine Bazillen erkennen. Die Ursache der Blutung konnte nicht aufgefunden werden. Sicher aber wird man wohl sagen können, daſs sie auf die vorausgegangene Infektion zurückzuführen ist.

Auch bei der zweiten, 7 Tage vorbehandelten und 27 Tage nach der Fütterung mit Mäusetyphusbazillen gestorbenen Maus war das Blut frei von Bazillen. Bei ihr fand sich aber eiterige Perikarditis und viele metastatische Eiterherde in Leber und Milz. Aus dem Eiter im Perikard konnten Mäusetyphusbazillen isoliert werden. Die Pathogenität im Tierversuch erwies sie als solche. Daſs die Vorbehandlung auch in diesem Fall von Einfluſs auf den Verlauf der Infektion gewesen ist, wird man nicht in Abrede stellen können.

Bei der nach 8 tägiger Vorbehandlung der Infektion mit Mäusetyphusbazillen nicht erlegenen Maus wurde die Fütterung nach 20 Tagen und nach weiteren 28 Tagen wiederholt, ohne daſs die Maus irgendwelche Krankheitserscheinungen gezeigt hätte.

Versuch 6.

4 weiſse Mäuse wurden in 10 tägigen Zwischenräumen dreimal subkutan mit Paratyphus Korte, Berlin, Hünermann und Idar geimpft. Sie erhielten danach Mäusetyphusbazillen per os und starben sämtlich innerhalb von 10 Tagen nach der Fütterung.

Die Wiederholung des Versuches konnte ebensowenig wie die Vergröſserung der Zwischenräume zwischen den einzelnen subkutanen Impfungen auf 21 Tage das Ergebnis irgendwie ändern.

Versuch 7.

Es gelang 2 subkutan in der gleichen Weise wie eben beschrieben in 10 tägigen Zwischenräumen mit Paratyphus Korte und Berlin vorbehandelte Mäuse gegen die nachfolgende subkutane Impfung mit Mäusetyphusbazillen zu schützen.

Versuch 8.

4 weiſse Mäuse wurden mit Typhusbazillen per os vorbehandelt und erhielten nach 15—30 Tagen Mäusetyphusbazillen per os. Alle Tiere starben innerhalb von 7—14 Tagen an Mäusetyphusinfektion.

Versuch 9.

Dasselbe war der Fall mit 4 Mäusen, die nach 15, 20, 25 und 30 tägiger Fütterung mit Paratyphus - A - Bazillen (Laboratoriumskultur, Bezeichnung: Dr. Lentz, »Straſsburg«) Mäusetyphusbazillen erhielten.

Versuch 10.

4 weiſse Mäuse wurden in 10 tägigen Zwischenräumen mit Typhusbazillen subkutan geimpft. 2 starben nach der Fütterung, 2 nach subkutaner Impfung mit Mäusetyphusbazillen innerhalb 10 Tagen.

Versuch 11.

Das gleiche Ergebnis brachte die subkutane Vorbehandlung mit Paratyphus-A-Bazillen. Auch sie erzeugten nicht die geringste Immunität gegen nachherige subkutane Einverleibung oder Fütterung mit Mäusetyphusbazillen.

Versuch 12.

Innerhalb 25 Tagen wurden 4 Feldmäuse 18 mal mit Mäusetyphusbazillen, die in Bouillon gewachsen und bei 65° abgetötet worden waren, gefüttert. 2 dieser Mäuse starben während der Fütterung am 10. und 14. Tag. Die andern erhielten am 26. Tag virulente Mäusetyphusbazillen Sie überlebten die Infektion; die eine von ihnen widerstand auch der zweiten Infektion mit lebenden Mäusetyphusbazillen nach weiteren 25 Tagen. Die andere aber ging am 24. Tag nach der ersten Infektion ein. Die Milz war klein; sie hatte keine Bazillen im Blut.

Versuch 13.

Die beiden nach 5 und nach 9 tägiger Vorbehandlung aus Versuch 5 überlebenden Mäuse wurden beide 25 Tage nach der Fütterung mit Mäusetyphusbazillen mit der gleichen Bakterienart subkutan geimpft. Die Kontrollmaus ging nach 4 Tagen ein. Von den beiden Versuchsmäusen verendete die eine 20 Tage nach der subkutanen Impfung, die andere blieb am Leben. Bei der Sektion der erstgenannten zeigten sich nicht die für Mäusetyphus charakteristischen Veränderungen. Es blieb auch eine mit Blut in reichlicher Menge subkutan geimpfte weiſse Maus am Leben.

Versuch 14.

2 weiſse Mäuse wurden 15 Tage lang mit Paratyphus Korte gefüttert und erhielten danach Mäusetyphusbazillen subkutan injiziert. Die Kontrollmaus starb 3 Tage, die eine Versuchsmaus erst 20 Tage nach der Impfung. Die andere Maus blieb am Leben. Die verendete Maus bot etwa 8 Tage

lang Krankheitserscheinungen. Sie magerte sichtlich ab und fiel öfters beim Laufen um. Bei der Sektion wurde die Milz klein gefunden. Aus dem steril mit der Platinöse nach Abschneiden der Herzspitze entnommenen Herzblut wuchsen keine Bakterien aus.

Aus diesen Versuchen ist zunächst zu ersehen, dafs es nicht gelingt, durch Fütterung oder subkutane Verimpfung von Typhus- oder Paratyphus-A-Bazillen weifse Mäuse gegen Mäusetyphus zu immunsieren. Um dies zu erreichen, mufs man die gleiche Bakterienart nehmen: also abgetötete Mäusetyphusbazillen oder Paratyphus-B-Bazillen.

Mit beiden Bakterienarten gelingt es nicht, durch subkutane Vorbehandlung die Tiere gegen Infektion per os zu schützen. Es ist unbedingt nötig, ihnen das Material zu verfüttern. Wohl aber ist es möglich, durch subkutane Vorbehandlung mit Paratyphus-B-Bazillen die nachfolgende subkutane Infektion mit Mäusetyphusbazillen unschädlich zu machen.

Die Vorbehandlung mit Paratyphus-B-Bazillen hat vor der Vorbehandlung mit abgetöteten Mäusetyphusbazillen das voraus, dafs sie für die Tiere vollkommen ungefährlich ist. In der gesamten Versuchsreihe ist nicht ein Tier in der Vorbehandlung verendet oder auch nur erkrankt. Die Fütterung mit abgetöteten Mäusetyphusbazillen hingegen bringt ziemlich erhebliche Verluste, wie aus den Darlegungen Löfflers und aus dem oben unter Nr. 12 ausgeführten Versuche sich ergibt.

Es ist ferner darauf hinzuweisen, dafs die einzelnen bei den Untersuchungen verwandten Stämme verschieden in ihrer immunisierenden Kraft sich erwiesen. Der Stamm »Schottmüller« zeigt keine nennenswerte Wirkung: die 30 Tage damit vorbehandelten Tiere sterben 10 Tage nach der Infektion. Am besten bewährten sich die Stämme Hünermann, Idar und Korte.

Die Dauer der Vorbehandlung ist wohl zweifellos von Einflufs auf den Grad der erlangten Immunität. Es gelingt zwar, Mäuse, die nur 5 Tage lang mit Paratyphusbazillen gefüttert worden waren, gegen die nachfolgende Infektion zu schützen. Bessere Aussicht, genügende Mengen von Schutzstoffen erhalten zu haben und die nachherige Infektion zu überstehen, haben aber die 30 Tage lang vorbehandelten Tiere.

Wenn wir uns schließlich fragen, wie Immunität bei Fütterung zustande kommt, so ist Löffler der Ansicht, daſs es sich um eine Organimmunität, d. h. um eine neue Art von Immunität handelt, die auf das von der Infektion bedrohte Organ, den Darmkanal, beschränkt ist. Er schlieſst dies daraus, daſs in dem Blut der vorbehandelten Tiere Agglutinin nicht nachzuweisen ist.

Die in dieser Hinsicht angestellten Versuche kamen zu dem gleichen Ergebnis. Zwei je 18 Tage vorbehandelte weiſse Mäuse wurden getötet und das Blutserum auf Agglutination gegen Paratyphus- und Mäusetyphusbazillen untersucht. Das Ergebnis war folgendes:

Maus	Serum-verdünnung	Agglutination
Nr. 1	1:20	0
	1:50	0
	1:200	0
Nr. 2	1:20	Andeutung
	1:50	0
	1:200	0

Es ist demnach sicher, daſs Agglutinine gegen Mäusetyphus- oder Paratyphusbazillen im Körper der Mäuse nach Fütterung mit Paratyphusbazillen nicht gebildet werden.

Trotzdem kann man im Zweifel darüber sein, ob bei der Immunisierung per os wirklich eine Organimmunität vorliegt. Es spricht hiergegen das Verhalten der infizierten Tiere. Diese bleiben nämlich nicht unbeeinfluſst von der Infektion. Ungefähr vom 10. Tage ab sitzen sie zusammengekauert im Käfig, die Haare sind gesträubt, und die Tiere reagieren weniger als sonst auf äuſsere Reize. Besonders aber läſst eine starke Injektion der feinsten Kapillaren, namentlich an den Ohrmuscheln darauf schlieſsen, daſs Infektionsstoffe in den Körper übergegangen sind. Dieser Zusand, der bei der reinen Infektion mit Mäusetyphusbazillen nie beobachtet wird, hält mehrere Tage an. Die Tiere gehen dann entweder zugrunde oder sie erholen sich und bleiben am Leben.

Dieses Verhalten der Tiere läſst darauf schlieſsen, daſs sie trotz der Vorbehandlung mit Paratyphusbazillen von der nach-

folgenden Fütterung mit Mäusetyphusbazillen infiziert werden. Die Vorbehandlung hat eine gewisse Menge von Immunstoffen dem Körper zugeführt, die zwar nicht so grofs ist, um Infektion unmöglich zu machen, wohl aber ihm die Fähigkeit gibt, die eingedrungenen Infektionsstoffe leichter zu überwinden, als die nicht vorbehandelten Tiere. Eine bedeutende Stütze erhält diese Ansicht durch den Versuch 14. In ihm ist es gelungen, durch Vorbehandlung von weifsen Mäusen mit Paratyphus-B-Bazillen per os diesen so viele Schutzstoffe einzuverleiben, dafs sie imstande waren, die nachfolgende subkutane Infektion teils vollkommen zu überwinden, teils den Krankheitsverlauf so weit hinauszuziehen, dafs der Tod gegenüber dem Kontrolltier erst 14 Tage später eintrat.

Dieser Versuch kann nicht anders gedeutet werden, als dahin, dafs durch die Fütterung mit avirulenten Paratyphusbazillen in dem Blut der Mäuse Stoffe angesammelt wurden, die den Mäusetyphusbazillen schädlich sind und ihre Ausbreitung verhindern. Es handelt sich nicht um Organimmunität, sondern um allgemeine Immunität, die durch die Vorbehandlung per os erreicht wird.

Hiermit stimmen überein die Beobachtungen, die man gegen Typhus an den schutzgeimpften Mannschaften der deutschen Schutztruppe gemacht hat. Die Schutzimpfung hat nicht das Ausbleiben der Erkrankung zur Folge, wohl aber verläuft diese viel milder[12]). Die Sterblichkeit der Nichtgeimpften zu der der Geimpften verhält sich wie 11,1 : 4%. Aufserdem treten bei den Geimpften viel seltener Komplikationen auf: 34,9% der Nichtgeimpften gegen 20% der Geimpften, und die Fälle verlaufen viel leichter; schwere Fälle wurden beobachtet bei Geimpften 10%, bei Nichtgeimpften 25,3%, leichte Fälle bei Geimpften 66%, bei Nichtgeimpften 42,3%.

Hiermit stimmt weiter überein, dafs der Pfeiffersche Versuch, der mit dem gleichen Serum, wie die Agglutinationsprüfung angestellt wurde, positiv ausfiel.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind folgendermafsen zusammenzufassen:

1. Durch Fütterung mit Paratyphus-B-Bazillen oder abgetöteten Mäusetyphusbazillen können weifse Mäuse gegen die nachfolgende auf gleichem Wege erfolgte Infektion mit Mäusetyphusbazillen geschützt werden.
2. Die Fütterung mit Paratyphusbazillen ist für die Tiere ungefährlicher, als die mit abgetöteten Mäusetyphusbazillen.
3. Die Immunisierung auch gegen mehrmalige Infektion ist leichter zu erreichen mit Paratyphusbazillen, als mit abgetöteten Mäusetyphusbazillen.
4. Durch Fütterung mit Paratyphus-B-Bazillen erlangen weifse Mäuse Schutzstoffe auch gegen die nachfolgende subkutane Impfung von Mäusetyphusbazillen.

Zum Schlufs sage ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Wolf, für die Überlassung der Arbeit und für die Unterstützung bei Abfassung derselben meinen besten Dank.

Literatur.

1. F. Loeffler, Über Immunisierung per os. Leuthold, Festschrift, Bd. 1.
2. Kutscher und E. Meinicke, Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-Enteritis- und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, S. 301.
3. K. Wolf, Immunisierung per os. Münch. med. Wochenschr., Nr. 6, 1908.
4. R. Tromsdorff, Über Mäusetyphusbazillen und seine Verwandten. Arch. f. Hyg., Bd. 55, S. 279.
5. H. Bonhoff, Über die Identität des Löfflerschen Mäusetyphusbazillus mit dem Paratyphus des Typus B. Arch. f. Hyg., Bd. 50, S. 222.
6. Schottmüller, Münch. med. Wochenschr., 1904.
7. H. Smidt, Zur Charakterisierung der Hogcholeragruppe, Zentralblatt f. Bakt., Orig. Bd. 38, S. 24.
8. Kurth, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 30 u. 31.
9. Hünermann, Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 522.
10. B. Fischer, Kochs Festschrift.
11. W. Korte, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 243.
12. Beobachtungen über Ergebnisse der Typhus-Schutzimpfung in der Schutztruppe für Südwestafrika. Archiv für Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 9, S. 527.

Welche Antikörper spielen bei der Komplementbindung eine Rolle?

Von

Dr. **H. Toyosumi**,
Tokio, Japan.

(Aus dem Hygienischen Institute der deutschen Universität in Prag.
Vorstand: Prof. F. Hueppe.)

Die vielen experimentellen Arbeiten, betreffs der Natur der komplementbindenden Stoffe Klarheit zu erlangen, sind im grofsen und ganzen resultatlos verlaufen. Man kann nur mit Sicherheit behaupten, dafs für die komplementbindende Wirkung der bakteriellen Immunsera die bakteriziden Ambozeptoren derselben nicht in Betracht kommen, was zuerst Weil und Axamit und später Neufeld und Hüne behauptet haben.

In neuerer Zeit haben Neufeld und Händel auf Grund von Versuchen die Ansicht ausgesprochen, dafs für die Komplementbindung ein mit den bekannten Immunstoffen nicht zu identifizierender neuer Immunkörper in Betracht komme, den sie mit dem Namen des Entdeckers der Komplementbindung »Bordetscher Antikörper« belegt haben. Die Gründe, welche die beiden Autoren zu dieser Auffassung bewogen haben, sind folgende: Bei der Untersuchung eines Vibrionen-Immunserums konnten sie feststellen, dafs dasselbe, obwohl es gegenüber Choleravibrionen weder bakteriolytisch noch agglutinatorisch wirksam war, doch deutlich komplementbindend wirkte. Also konnten nach der Ansicht der genannten Autoren weder Agglu-

tinine noch Bakteriolysine die *Komplementbindung* bewirken. Aufserdem konnten sie eine *Differenz* in der Komplementabsorption beider Antikörper (des bakteriziden Ambozeptors und des sog. Bordetschen Antikörpers) bei 0° und 37° feststellen. Der Bordetsche Antikörper absorbiert bei 0° nur das hämolytische Komplement, nicht aber das bakteriolytische, und der bakterizide Ambozeptor absorbiert bei 0° gar kein Komplement. Bei 37° bindet der Bordetsche Antikörper beide Komplemente, während der bakterizide Ambozeptor nur das zugehörige (bakterizide), nicht aber fremdes (hämolytisches) Komplement bindet. Ferner glauben die beiden Autoren, dafs der Bordetsche Antikörper nicht den Bau eines Ambozeptors besitzt, weil er wohl das *Komplement an sich* reifst, aber nicht dessen Wirkung auf die Vibrionen *vermittelt*.

Wir haben es uns zur Aufgabe gestellt, die Experimente der genannten Autoren nachzuuntersuchen, um beurteilen zu können, inwiefern ihre Schlufsfolgerungen Berechtigung haben. Herr Prof. Neufeld hatte die Güte, uns sein Vibrio-6-Serum und den von ihm verwendeten Vibrio-6- und Cholera-74-Stamm zur Verfügung zu stellen, wofür wir ihm an dieser Stelle den verbindlichsten Dank aussprechen.

Zunächst wurde untersucht, in welcher Weise das Vibrio-6-Serum mit Choleravibrionen komplementbindend wirkte. Dabei konnten wir uns überzeugen, dafs in Übereinstimmung mit Neufeld und Händel das Vibrio-6-Serum mit Choleravibrionen zusammen Komplement absorbierte, und zwar deutlich stärker als normales Kaninchenserum, welches, wie auch aus den Versuchen von Neufeld und Händel hervorgeht, eine deutliche komplementabsorbierende Wirkung gegenüber Choleravibrionen aufweist. Zugleich konnten wir auch in unseren Versuchen feststellen, dafs dieses Serum auf Cholera doch deutlich schwächer wirkte, wie auf Vibrio 6. Gleichzeitig haben wir Versuche mit Bakterienextrakten, die auf die übliche Weise hergestellt wurden, angestellt. Denn wir wissen durch die eingehenden Versuche von Wassermann und seinen Schülern, dafs zwischen Vollbakterien und Bakterienextrakten eine qualitative Differenz bei

Komplementbindungsversuchen nicht besteht. Obzwar an der quantitativ spezifischen Wirkung der Komplementbindung bei Bakterien nicht gezweifelt werden kann, so ist bekanntlich die Spezifität des Komplementbindungsphänomens nicht so scharf ausgedrückt, wie die der übrigen Immunitätsreaktionen, wie ja die Untersuchungen von Schütze, Ballner und Reibmayr und Fritzsche u. a. gezeigt haben. Man mufs also bei der Beurteilung des Befundes, dafs Vibrio 6-Serum mit Cholera die Hämolyse etwas stärker hemmt als ein normales Kaninchenserum, sehr vorsichtig sein. Wir haben nun zu dem Zwecke eine Anzahl von normalen Seris und verschiedenen Immunseris gegenüber Cholera und Vibrio 6 untersucht, und zwar mit folgendem Resultate.

Versuch 1.

Die Hammelblutkörperchen wurden mit der doppelt lösenden Ambozeptormenge (0,002) sensibilisiert.

Extrakt Chol. 74	+ I.-S. Chol. Pfeiffer	+ Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
0,05	0,1	0,1	1 h bei 37° C	vollst. Hemmung
0,05	0,05	0,1		»
0,05	0,02	0,1		»
0,05	0	0,1		komplette Lösung
0	0,1	0,1		»
0	0	0,1		»

Extrakt Chol. 74	+ I.-S. Typhus	+ Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
0,05	0,1	0,1	1 h bei 37° C	vollst. Hemmung
0,05	0,05	0,1		starke Hemmung
0,05	0,02	0,1		schwach. Hemmung
0	0,1	0,1		komplette Lösung

Extrakt Chol. 74	+ I.-S. Typhus	+ Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
0,05	0,1	0,1	1 h bei 37° C	starke Hemmung
0,05	0,05	0,1		»
0,05	0,02	0,1		schwach. Hemmung
0	0,1	0,1		komplette Lösung

Extrakt Chol. 74	+ I.-S. Typhus	+ Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
0,05	0,1	0,1	1 h bei 37° C	vollst. Hemmung
0,05	0,05	0,1		starke Hemmung
0,05	0,02	0,1		komplette Lösung
0	0,1	0,1		»

Drei normale **Kaninchensera**, die ½ *Stunde* au
wurden untersucht; sie zeigten in der Konzentra
Lösung. Ferner zeigte ein Typhusimmunserum ol
starke Hemmung.

Versuch 2.

Extrakt Vibr. 6	+ I.-S. Chol. Pfeiffer	+ Komplement
0,05	0,1	0,1
0,05	0,05	0,1
0,05	0,02	0,1
0,05	θ	0,1
θ	0,1	0,1
θ	θ	0,1

Extrakt Vibr. 6	+ I.-S. Typhus	+ Komplement
0,05	0,1	0,1
0,05	0,05	0,1
0,05	0,02	0,1
θ	0,1	0,1

Extrakt Vibr. 6	+ I.-S. Typhus	+ Komplement
0,05	0,1	0,1
0,05	0,05	0,1
0,05	0,02	0,1
θ	0,1	0,1

Extrakt Vibr. 6	+ I.-S. Typhus	+ Komplement
0,05	0,1	0,1
0,05	0,05	0,1
0,05	0,02	0,1
θ	0,1	0,1

Extrakt Vibr. 6	+ Normales Kan.-S.	+ Komplement
0,05	0,1	0,1
0,05	0,05	0,1
0,05	0,02	0,1
θ	0,1	0,1

Extrakt Vibr. 6	+ Normales Kan.-S.	+ Komplement
0,05	0,1	0,1
0,05	0,05	0,1
0,05	0,02	0,1
θ	0,1	0,1

Extrakt Vibr. 6 +	Normales Kan.-S. +	Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
0,05	0,1	0,1	1 h bei 37° C	vollst. Hemmung
0,05	0,05	0,1		komplette Lösung
0,05	0,02	0,1		»
θ	0,1	0,1		»

Ein Typhusimmunserum zeigte ohne Zusatz vom Extrakte eine ziemlich starke Hemmung.

Versuch 3.

Vibrio Pfeiffer +	I.-S. Chol. Pfeiffer +	Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
1/10 Öse	0,1	0,1	1 h bei 37° C	vollst. Hemmung
»	0,05	0,1		»
»	0,02	0,1		»
»	θ	0,1		komplette Lösung
θ	0,1	0,1		»
θ	θ	0,1		»

Vibrio Pfeiffer +	I.-S. Typhus +	Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
1/10 Öse	0,1	0,1	1 h bei 37° C	vollst. Hemmung
»	0,05	0,1		»
»	0,02	0,1		starke Hemmung
θ	0,1	0,1		komplette Lösung

Vibrio Pfeiffer +	I.-S. Vibrio 6 +	Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
1/10 Öse	0,1	0,1	1 h bei 37° C	vollst. Hemmung
»	0,05	0,1		starke Hemmung
»	0,02	0,1		schwach. Hemmung
θ	0,1	0,1		komplette Lösung

Vibrio Pfeiffer +	Normales Kan.-S. +	Komplement		Sensib.-Bl.-K. nach 2 Stdn. bei 37°
1/10 Öse	0,1	0,1	1 h bei 37° C	mäſsige Hemmung
»	0,05	0,1		»
»	0,02	0,1		komplette Lösung
θ	0,1	0,1		»

Zwei Typhusimmunsera zeigten ohne Zusatz von Vibrionen eine starke Hemmung.

Diesen Versuchen entnimmt man, daſs auch andersartige Immunsera gegenüber zwei Cholerastämmen und gegen Vibrio 6 eine stärkere antikomplementäre Wirkung aufweisen als normale Kaninchensera. Wir möchten gleich betonen, daſs dieser Befund in keiner Weise die Spezifität der Komplementbindungsreaktion wesentlich beeinträchtigt. Wir wollen diesen Umstand vielmehr

auf folgende Weise erklären.

Es ist bekannt, daſs die in normalen Seris normalerweise vorkommenden Antikörper bei Immunisierungsprozessen in nicht spezifischer Weise mit dem Auftreten der spezifischen Immunkörper eine Mitsteigerung erfahren. So scheint es uns, daſs die normalerweise in den Kaninchenseris vorkommenden komplementbindenden Stoffe gegenüber Vibrionen durch die Immunisierung mit Typhusbazillen in nicht spezifischer Weise eine Vermehrung erfahren haben. Sollte diese Erklärung für die komplementbindende Wirkung des Vibrio-6-Serums auf Choleravibrionen nicht hinreichend sein, so käme hierfür noch folgendes in Betracht. Wir wissen, daſs die Komplementbindung am stärksten in präzipitierenden Seris ausgesprochen ist. Und es liegt aus diesem Grunde der Gedanke nahe, den Präzipitinen die Hauptrolle bei der Komplementbindung zuzuschreiben. Es entspricht aber, wie wir uns überzeugen konnten, vollständig den Angaben von Neufeld und Händel, daſs das Vibrio-6-Serum gegenüber Cholera nicht sichtbar präzipitierend wirkt. Nun ist aber einerseits das Auftreten von Komplementbindung in keiner Weise an das Auftreten der sichtbaren Präzipitation geknüpft (Wassermann und Bruck), anderseits kann man gerade bei Bakterien nicht bei Fehlen der sichtbaren Präzipitation auf die Abwesenheit von Präzipitinen schlieſsen. Es könnte also wohl möglich sein, daſs das Vibrio-6-Serum gegenüber Cholera Präzipitine besitzt, welche jedoch in einer zu geringen Konzentration sich vorfinden, um sichtbar in Erscheinung zu treten; trotzdem aber würde diese Konzentration der Praezipitine ausreichend sein, um das Phänomen der Komplementbindung hervorzurufen. Daſs die Präzipitation die Spezifität der Art überschreitet, wissen wir, und gerade von dieser Immunitätsreaktion wird behauptet, daſs ihre Spezifitätsbreite eine sehr groſse ist (Zupnik).

Wir haben unsere weitere Aufmerksamkeit darauf gerichtet, ob die von Neufeld und Händel gefundenen Eigentümlichkeiten des Bordetschen Antikörpers auch den Präzipitinen zukommen, wollten aber zunächst feststellen, ob durch Behandlung des Komplementes bei 0° die von Neufeld und Händel an-

gegebene Differenz in bezug auf die Absorptionsfähigkeit beider Antikörper auftritt. Die Behandlung bei 0° nahmen wir genau in der von beiden Autoren angegebenen Weise vor.

Versuch 4.

I.-S. Chol. +	Vibrio Chol. +	Komplement		Sensib.-Bl.-K.	Sensib.-Vibr.
0,06	2/5 Öse	0,2	3 1/2 h bei 0°, dann abzentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit in zwei Teile geteilt.	vollständige Hemmung	Vibrionen + Granula
0,03	»	0,2		do.	do.
0,01	»	0,2		starke Hemmung	do.
0,06	0	0,2		komplette Lösung	Vibr. + wenige Granula
0	2/5 Öse	0,2		do.	do.
0	0	0,2		do.	do.
Norm. K.-S. 0,06	2/5 Öse	0,2		do.	do.

I.-S. Chol. +	Extr. Chol. +	Komplement			
0,06	0,2	0,2	3 1/2 h bei 0°. Die Flüssigkeit in zwei Teile geteilt.	vollständige Hemmung	Vibrionen + Granula
0,03	0,2	0,2		do.	do.
0,01	0,2	0,2		starke Hemmung	do.
0	0,2	0,2		komplette Lösung	Vibrionen + wen. Granula
Norm. K.-S. 0,06	0,2	0,2		do.	do.

Jedenfalls geht daraus mit Sicherheit hervor, dafs eine vollständige Absorption des hämolytischen Komplementes bei 0° eintritt. Auch scheint es, dafs das bakteriolytische Komplement teilweise intakt bleibt; wir konnten doch nie so scharfe Ausschläge bekommen, wie Neufeld und Händel, indem wir doch den Eindruck bekamen, dafs auch ein Teil des bakteriolytischen Komplementes bei 0° absorbiert wurde. Wir müssen also die Frage, ob bei 0° eine Trennung zwischen bakteriolytischen und hämolytischen Komplementen gelingt, wie die beiden Autoren mehrfach betonen, nach unseren Versuchen noch offen lassen.

Es war nun unseren oben geäufserten Anschauungen gemäfs die Frage zu entscheiden, welche Rolle den Präzipitinen für die Absorption des hämolytischen Komplementes bei 0° zukommt.

Bezüglich der Versuchstechnik sei folgendes vorausgeschickt: 1 ccm Choleraimmunserum, welches mit Kochsalzlösung 10fach verdünnt war, wurde mit 10 ccm Choleraextrakt zusammen 2 Stunden lang auf 40° erhitzt. Dabei tritt deutliche Präzipitation auf. Das Präzipitat wurde nach dem Zentrifugieren dreimal mit Kochsalzlösung gewaschen. Zu dem gewaschenen Präzipitate wurde 1 ccm frisches Meerschweinchenserum hinzugesetzt. Nachdem das letztere $3\frac{1}{2}$ Stunden lang bei 0° gestanden hatte, wurde es im gekühlten Röhrchen zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde geteilt, einerseits mit dem sensibilisierten Hammelblutkörperchen, anderseits mit den sensibilisierten Choleravibrionen versetzt. Zugleich wurde das normale Meerschweinchenserum, welches in gleicher Weise bei 0° aufbewahrt wurde, als Kontrolle untersucht. Die Versuche wurden nur mit dem Cholerapräzipitate ausgeführt, da ein solches von Vibrio 6 nur sehr schwer zu erlangen war, weil das Vibrio 6 Serum selbst gegenüber dem Vibrio 6-Extrakte nicht stark präzipitierend wirkte.

Versuch 5a.

Mit Chol.-Pr. $3\frac{1}{2}$ Stdn. bei 0° behandeltes M.-S.	Sensib.-Bl.-K.	Sensib.-Vibr.
0,2	vollständige Hemmung	Vibrionen
0,1	»	»
0,05	»	»
Normales M.-S.		
0,2	komplette Lösung	Granula
0,1	»	»
0,05	»	Granula + wenige Vibrionen

Versuch 5b.

Mit Chol.-Pr. $3\frac{1}{2}$ Stdn. bei 0° behandeltes M.-S.	Sensib.-Bl.-K.	Sensib.-Vibr.
0,2	starke Hemmung	ca. $\frac{1}{2}$ Vibr. + $\frac{1}{2}$ Granula
0,1	vollst. Hemmung	wenig. Granula + mehr Vibr.
0,05	»	»
Normales M.-S.		
0,2	komplette Lösung	Granula
0,1	»	»
0,05	starke Lösung	Granula + wenige Vibr.

Diesen Versuchen entnimmt man, daſs das mehrfach gewaschene Präzipitat mit spezifischem Immunserum im stärksten Maſse die Fähigkeit besitzt, bei 0° das hämolytische Komplement zu binden. Oft zeigte der Versuch, daſs das Präzipitat bei 0° auch das bakterizide Komplement vollständig gebunden hatte (Versuch 5a). Dies war doch nicht regelmäſsiger Fall.

Ähnliche Versuche haben wir bei 37° angestellt, und zwar einmal mit dem Präzipitate, welches von spezifischem Choleraimmunserum und Choleraextrakte in der obengeschilderten Weise hergestellt war, und andersmal mit dem vom Rinderserum und Choleraextrakte.

Versuch 6.

Mit spez. Chol.-Pr. 1 Std. bei 37° behandeltes M.-S.	Sensib.-Bl.-K.	Sensib.-Vibr.
0,2	vollständige Hemmung	Vibrionen
0,1	»	»
0,05	»	»
Normales M.-S.		
0,2	komplette Lösung	Granula
0,1	»	»
0,05	fast kompl. Lösung	»

Versuch 7.

Mit dem von Chol-Extr. u. R.-S. hergestellten Präzipitate 1 Std. bei 37° behandeltes M.-S.	Sensib.-Bl.-K.	Sensib.-Vibr.
0,2	starke Hemmung	Vibr. + wenige Granula
0,1	»	do.
0,05	»	do.
Normales M.-S.		
0,2	komplette Lösung	Granula
0,1	»	»
0,05	schwach. Hemmung	Granula + wenige Vibrionen.

Bei dem Versuche 7 wurden 17 ccm von frischem Rinderserum und die gleiche Menge des Choleraextraktes benutzt.

Wir sehen hieraus, dafs ebenso wie die im Immunserum erhaltenen komplementbindenden Antikörper das gewaschene Präzipitat mit Rinderserum und besser mit spezifischem Immunserum bei 37° imstande ist, sowohl das hämolytische als auch das bakterizide Komplement vollständig zu absorbieren.

Nachdem also jene Fähigkeit, welche dem Bordetschen Antikörper zugeschrieben wurde, in vollem Mafse dem Bakterienpräzipitate zukommt und das Präzipitat seine Entstehung aber den Präzipitinen verdankt, so ist es wohl am natürlichsten für

die komplementabsorbierende Funktion bakterieller Immunsera die Präzipitine verantwortlich zu machen. Demgegenüber könnte uns allerdings der Einwand gemacht werden, dafs sich im Präzipitate eben auch der Bordetsche Antikörper befindet. Nun liegt aber, wie wir gezeigt zu haben glauben, weder aus theoretischen Gründen noch nach den experimentellen Feststellungen kein zwingender Grund zu dieser Annahme vor, so dafs trotz der experimentellen Feststellungen von Neufeld und Händel, die wir vollkommen bestätigen konnten, nicht die Notwendigkeit vorliegt, die bis jetzt bekannten Immunstoffe noch um einen neuen Antikörper zu vermehren.

Literatur.

1. Ballner und Reibmayr, Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 26.
2. Fritzsche, Archiv f. Hygiene, Bd. 65, Heft 2, 1908.
3. Neufeld und Hüne, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 25.
4. Neufeld und Händel, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 28.
5. Wassermann und Bruck, Med. Klinik, 1905, Nr. 55.
6. Weil und Axamit, Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 52.
7. Zupnik, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 49, 1905.

Eine neue Methode der bakteriologischen Luftuntersuchung.

Von

Prof. Dr. M. Ficker.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. M. Rubner.)

Die zur Zeit gebräuchlichen Methoden der bakteriologischen Luftuntersuchung besitzen einmal den Nachteil der Unbequemlichkeit. Auch wenn man an Stelle der schwerfälligen Petrischen Luftpumpe handlichere Aspirationsvorrichtungen wählt (Gummiballon, Pumpen nach Art der Pneumatikaufbläser), so müssen doch die abfiltrierten Keime nun erst wieder auf Nährböden übertragen werden, bei welchen Manipulationen Verunreinigungen nie ganz auszuschliefsen sind. Zudem schliefsen die Petrischalen nicht keimdicht, was bei der Notwendigkeit der längeren Aufbewahrung der Luftplatten auch ins Gewicht fällt.

Die Methoden sind aber auch für manche Fälle gar nicht geeignet: sie geben uns nur Durchschnittswerte. Mit diesen können wir aber vielfach gar nichts anfangen, da das hygienische Interesse oft genug nur den Augenblickswerten zuzuwenden ist. Um solche zu finden, habe ich auf Veranlassung von Geheimrat Rubner in Anlehnung an die Wasserentnahme durch evakuierte Glasröhrchen und an die zum Zweck chemischer Analyse in evakuierten Kolben erfolgende Luftentnahme versucht, ob auch für die bakteriologische Luftprüfung sich luftleere Gläser

verwenden lassen. Es hat sich gezeigt, daſs damit in der Tat dem obengenannten Mangel abgeholfen werden kann.

Ich benutze gröſsere Reagenzgläser aus gutem Glas, in deren oberem Drittel eine Verjüngung an der Gebläseflamme angebracht wird. Diese Gläser werden je nach der Gröſse mit 10—20 ccm neutraler Nährgelatine beschickt, mit Wattestopfen versehen und sterilisiert (Abb. 1). Danach wird unter Schräghalten der Wattestopfen entfernt, die Röhrchenmündung abgesengt und mit einem sterilen, einfach durchbohrten Kautschukstopfen versehen; in der Durchbohrung steckt ein Glasrohr, das durch Saugschlauch mit einer Wasserstrahlluftpumpe verbunden ist. Zwischen dieser und dem zu evakuierenden Kulturglase ist ein Quecksilbermanometer eingeschaltet. Nachdem die Evakuierung soweit als möglich getrieben ist, wird der Manometerhahn geschlossen und das luftleere Glas an der Verjüngung zur Spitze ausgezogen und abgeschmolzen. Nunmehr wird im Wasserbad die Gelatine verflüssigt und im Röhrchen ausgerollt (Abb. 2). Für die Ausführung einer bakteriologischen Luftuntersuchung braucht man nun nur ein Stück der sterilisierten Spitze mit einem sterilen Instrument abzuschlagen, das Röhrchen mit sterilem Wattestopfen zu versehen und in den Brutschrank einzulegen oder im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufzubewahren. Die mit dem Luftstrom in den Innenraum eingeflogenen Mikroorganismen setzen sich auf der Nährbodenfläche ab und entwickeln sich zu Kolonien. Dabei ist es von Vorteil, daſs das Röhrchen pilzdicht verschlossen und daſs die Mündung eine sehr kleine ist, so daſs nur ein geringes Abdunsten erfolgt und das Auswachsen längere Zeit als bei der Plattenkultur verfolgt werden kann.



Abb. 1.

Sterilisieren der Röhrchenspitze vor der Eröffnung macht sich nötig, weil in das Vakuum auch am Glase haftende Bakterien und Glassplitter mit hineingerissen werden können. Wie die dahingehenden Versuche zeigen, kann man durch

gründliches Absengen der Spitze in der Bunsenflamme Sterilität erzielen.

Für das Eröffnen der Röhrchen empfiehlt sich ein scharfes Stahlglasschneidemesser, die Bruchfläche wird damit gleichmäfsiger, als wenn man irgend ein beliebiges Instrument zum Abschlagen der Spitze benutzt, und die Öffnung läfst sich dann bequemer und sicherer mit Watte verschliefsen.

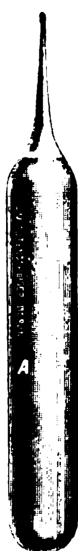


Abb. 2.

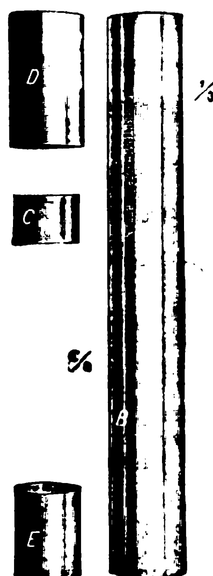


Abb. 3.



Abb. 4.

Da die Röhrchenspitzen beim Transport in der Tasche leicht abbrechen und das einfache Einwickeln z. B. in sterilisiertes Papier die Spitze auch nicht vor Verunreinigung schützt, so empfiehlt es sich, für Untersuchungen aufserhalb die zum Gebrauch fertigen Kulturröhrchen in sterile, mit Wattestopfen versehene gröfsere Gläser oder aber in besondere sterilisierte Metallhülsen einzulegen (Abb. 3 u. 4). Damit während des Transports die Spitze des Glasrohres nicht durch Anstofsen an den Zylinderdeckel *D* bricht und damit ferner beim Eröffnen des Röhrchens zum Zwecke der Luftprüfung die Spitze, die man ja nicht anfassen darf, festhält und dem Stahlmesser nicht ausweicht, wird das Glasrohr in der Hülse *B* durch 2 teleskopartig

verschiebbare Halter fixiert: der eine, E, verschliefst die Hülse nach unten und nimmt als Boden das untere halbkugelige Ende der Glasröhre auf. Der andere Halter C besitzt am oberen Ende eine kreisrunde Öffnung zum Durchführen der Spitze des Glasrohres. Da die beiden Halter fest in die Hülse passen, aber doch gut gleiten, so kann man durch leichten Druck auf C und E das Glasrohr in jeder Lage fixieren.

Will man den Apparat zum Transport fertig machen, so hebt man von dem sterilisierten Metallzylinder den Deckel D ab, nimmt mit steriler Pinzette den oberen Halter C heraus und gibt eine ausgerollte evakuierte Glasröhre, deren Spitze abgesengt wurde, in den Metallzylinder von oben herein, so dafs der untere Teil des Glasrohres auf dem Boden der Hülse, der vom Halter E gebildet wird, ruht. Darauf steckt man über die Glasrohrspitze den Halter C mit der kreisförmigen Öffnung nach oben und schiebt mittels Pinzette diesen Halter so weit wie möglich nach unten. Die Glasrohrspitze hat immer tiefer zu liegen als die obere Mündung der Hülse B (Abb. 4). Nun schliefst man die Hülse durch den Deckel D: so kann das Kulturglas in jeder Lage transportiert werden. Will man eine Luftentnahme vornehmen, so lüftet man unter Schräghalten des Metallzylinders den Deckel D, schiebt von unten her z. B. mit dem Daumen den Halter E vor, der damit die Glasrohrspitze nach oben und aufsen führt; nun setzt man das Glasschneidemesser, das an der oberen Hülsenmündung Halt findet, an und schlägt ab, die kleine Öffnung wird mittels Watte verschlossen, das Röhrchen durch Druck auf die obere Hülse C in den Zylinder zurückgeführt und der Deckel aufgesetzt. — Man mufs also für die Ausführung einer solchen Untersuchung ein steriles Glasschneidemesser, sterile Watte und eine Pinzette zum Einführen des Wattestopfens in den eröffneten Röhrchenhals an Ort und Stelle haben. Will man mehrere Untersuchungen vornehmen, so wird man die Schneide des Glasmessers vor erneutem Gebrauch absengen müssen. Damit man diese Utensilien auf engem Raum zur Hand haben kann, hat die Firma F. M. Lautenschläger-Berlin, die auch die Glasröhrchen und Metallzylinder liefert,

ein sterilisierbares Besteck zusammengestellt (Abb. 5), das eine Metallkapsel *A* mit Watte, eine kleine Spiritusflamme *B*, einen Metallschlüssel *C* zum Schliefsen der Brennerschraube, ein Glasmesser *D* und eine Pinzette *E* enthält.

Fertigt man sich die Kulturröhrchen selbst, so wird es erst bei einiger Übung gelingen, das obere Ende der evakuierten Röhrchen zu gleichmäfsig geformter Spitze auszuziehen, da bei langsamem Arbeiten und ungleichmäfsiger Erwärmung das Glas in das Vakuum eingedrückt wird, die Eröffnung des Röhrchens stöfst dann auf Schwierigkeit. Das Ausziehen gelingt aber mühe-

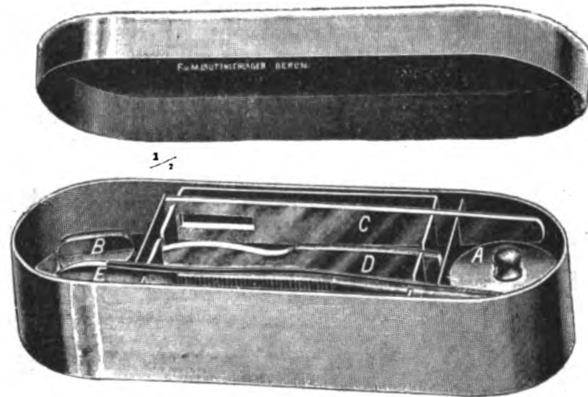


Abb. 5.

los, wenn man nach Sterilisieren der Kulturgläser und vor der Evakuierung die im oberen Drittel befindliche verjüngte Stelle in der Flamme zu enger Röhre auszieht: schmilzt man nach erfolgter Luftentleerung an dieser engen Stelle ab, so kommt es hier bei schneller und gleichmäfsiger Erwärmung nicht zu Eintreibungen oder zur Glasperforation.

Soll die Methode quantitativen Aufgaben dienen, so ermittelt man das untersuchte Luftvolumen einfach, indem man nach Zählung der gewachsenen Kolonien den Raum des Röhrchens mit Wasser aus einem Mefszylinder füllt.

Die Methode ist mannigfacher Modifikationen fähig: das Luftvolumen kann man beliebig variieren und wie bei der Luftentnahme zu chemischen Analysen Glaskolben verwenden, die man dann mit entsprechender Gelatinemenge zu versehen hat.

Das wird sich dann nötig machen, wenn man Momentbilder von dem Keimgehalt relativ reiner Luft erhalten will. Für meine später zu publizierenden Versuche nehme ich Glasröhren von 40—50 und 80—100 ccm Luftraum. Es stöfst auf keine Schwierigkeit, sich Untersuchungsgläser von gleichheitlichem Inhalt herzustellen, so dafs man auch des schliefslichen Ausmessens enthoben ist.

Auch den Nährboden kann man variieren je nach dem Zweck, den man verfolgt: so ist die Methode auch für alle möglichen qualitativen Prüfungen bei Verwendung geeigneter fester oder flüssiger Nährsubstrate brauchbar.

Über die Bedeutung indifferenter Stoffe bei der Salizylkonservierung.

Von

Prof. Dr. **M. Ficker.**

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. M. Rubner.)

In welcher Weise die Anwesenheit indifferenter Stoffe die Wirkung eines Desinfektionsmittels beeinflufst, ist bisher nur für einige wenige Fälle Gegenstand der Untersuchung gewesen. Selbst wenn hierbei Lösungsmedien wohlbekannter Art verwendet werden, stöfst die Beurteilung des Vorgangs auf erhebliche Schwierigkeiten. Zwar hat uns die Dissoziationslehre manche Erscheinungen dem Verständnis näher gebracht, wie z. B. die Verminderung der Desinfektionswirkung des Sublimats durch Beigabe von Kochsalz, indessen ist diese Theorie nur auf eine bestimmte Gruppe von Desinfektionsmitteln anwendbar und auch für diese liegen die Dinge nicht so einfach, wie man anfangs glaubte: die bisherigen Versuche können durchaus noch nicht als erschöpfend betrachtet werden.

Gibt man Kochsalz zu anderen als den durch ihre Jonen wirkenden Desinfizientien hinzu, z. B. zu Phenollösungen, die durch ihre nichtdissoziierten Moleküle wirksam sind, so erhält man bekanntlich eine Verstärkung der Phenolwirkung, die die allerverschiedenste Deutung erfahren hat. Völlig unübersehbar aber werden die Verhältnisse, wenn man für die Desinfizientien nicht Wasser als Lösungsmittel, sondern irgendwelche zusammengesetzten natürlichen Substrate benutzt. Hier bleibt zunächst weiter nichts übrig, als Tatsachen zu sammeln, bis dann

später einmal Gesetzmäfsigkeiten aus gröfserem Material abgeleitet werden können.

Ein weiteres Eindringen in diese Fragen hat ja auch praktische Bedeutung, nicht nur mit Hinblick auf die Vernichtung von Keimen bei Desinfektionen, sondern auch bei den Verfahren zur Konservierung z. B. von Nahrungsmitteln. Hier wird man den Konservierungsmitteln nicht gerecht, wenn man sie nur vom Standpunkte des Reagenzglasversuchs beurteilt, bei welchem sie nur auf die in einem bekannten Suspensionsmedium befindlichen Bakterien einwirken. Gerade in der Praxis der Nahrungsmittelkonservierung ergeben sich aus dem Nebeneinandersein von Desinfektions- oder entwicklungshemmenden Mitteln und Stoffen, die wir als indifferent anzusehen pflegen, die verwickeltesten Verhältnisse.

Denkt man z. B. an indifferente Stoffe, wie Rohrzucker oder Glyzerin, die neben einem Desinfiziens in einem zu konservierenden Substrate sich finden oder ihm beigegeben werden, so kann man vermuten, dafs solche Stoffe in schwächeren Konzentrationen, in welchen sie Nährmittel darstellen, eher eine hemmende Wirkung auf das Desinfektionsmittel entfalten: in gröfseren Dosen aber könnten sie die Wirkung des Desinfektionsmittels verstärken, z. B. schon dadurch, dafs sie Wasser entziehen, entweder dem Protoplasma etwaiger zu konservierender vegetabilischer oder animalischer Zellen, die damit zu trockenen, sterilen Nährböden werden könnten, oder indem sie das Bakterienplasma selbst zum Schrumpfen bringen: hierin könnte aber u. U. sogar ein Schutz für die Bakterien liegen, da diese ja im Zustande der Trockenstarre weniger reaktionsfähig sein müfsten. Es werden sich aber auch konservierende und indifferente Stoffe gegenseitig beeinflussen können, entweder schon beim blofsen Zusammenbringen oder aber nach Umsetzungen, die sie in der zu konservierenden Substanz eingehen. Rechnet man hierzu noch, dafs auch durch die Umsetzung von Mikroorganismen Umlagerungen der chemischen Bestandteile eintreten, so wird es nicht wundernehmen, dafs sich das schliefsliche Resultat unseren Berechnungen völlig entzieht.

Während es durch Versuche von Pettersson[1]) bekannt ist, dafs durch eine Zugabe von Salpeter, Borsäure und Borax die konservierende Wirkung von Kochsalz verstärkt werden kann, liegen für die Salizylsäure bezw. deren Derivate ähnliche Angaben nicht vor. Auf Veranlassung von Geheimrat Rubner habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, um die Beeinflussung der desinfektorischen oder entwicklungshemmenden Wirkung des salizylsauren Natrons durch Zugabe von Rohrzucker, Glyzerin oder Kochsalz festzustellen.

Versuch 1.

Anordnung: Von einer aus einem Milchladen bezogenen Magermilch wurden je 50 ccm in kleine sterile Erlenmeyerkölbchen gegeben. Kölbchen 1 blieb ohne Zusatz, Kölbchen 2 erhielt 0,5% Natr. salicyl., Kölbchen 3 und 4 erhielten 10% Glyzerinzusatz, Kölbchen 5 und 6 20% Glyzerin, Kölbchen 7 und 8 10% Rohrzucker. Aufserdem erhielten Kölbchen 3, 5 und 7 0,5% Natr. salicyl. Die Kölbchen blieben unter Watteverschlufs im Zimmer bei diffusem Tageslicht stehen. Keimzählung geschah mittels Pferdefleischagarplatten nach Verdünnen von 0,1—0,2 ccm Milch in 50 ccm indifferenter Aufschwemmungsflüssigkeit. Züchtung bei 37°. Zählung nach zwei Tagen. Tab. S. 55.

Es zeigt sich zunächst, dafs die Beigabe von 0,5% Natr. salicyl. zur rohen Milch in der Tat eine konservierende Wirkung ausübt: während die Kontrollmilch ohne Natr. salicyl. nach 2 Tagen geronnen ist, befindet sich die Keimzahl der mit Natr. salcyil. versetzten Milch noch nach 5 Tagen in niederen Grenzen, die sogar noch unter der Anfangskeimzahl liegen.

Der Zusatz von 10% Glyzerin zur nichtsalizylierten Rohmilch schiebt die Gerinnung um 1 Tag, der von 20% um 3 Tage hinaus. Gibt man aufser dem Glyzerin noch 0,5% Natr. salicyl. zur Rohmilch hinzu, so wird die Gerinnung noch weiter verzögert: bei gleichzeitiger Anwesenheit von 20% Glyzerin + 0,5% Natr. salizyl. ist die Mich selbst nach 19 Tagen noch nicht geronnen. Die Zugabe von 10% Rohrzucker zur Milch begünstigt die Keimvermehrung, beeinflufst aber die konservierende Wirkung des Salicylpräparates nur wenig.

---

1) Pettersson A., Experimentelle Untersuchungen über das Konservieren von Fisch und Fleisch mit Salzen. Arch. f. Hyg., Bd. 37, S. 171.

Zu Versuch I.

Zahlen pro 1 ccm.

	Milch ohne Zusatz	+ 0,5 % Natr. salicyl.	+ 0,5 % Natr. salicyl. + 10 % Glyzerin	ohne Natr. salicyl. + 10 % Glyzerin	+ 0,5 % Natr. salicyl. + 20 % Glyzerin	ohne Natr. salicyl. + 20 % Glyzerin	+ 0,5 % Natr. salicyl. + 10 % Rohrzucker	ohne Natr. salicyl. + 10 % Rohrzucker
zu Beginn des Versuchs .	177 000	177 000	160 000	160 000	148 000	148 000	177 000	177 000
nach 1 Tag .	60 200 000	129 000	73 000	7 300 000	81 000	600 000	495 000	112 000 000
» 2 Tagen	geronnen	255 000	1 700 000	287 000 000	5 000	768 000	72 700 000	geronnen
» 3 »	—	—	—	geronnen	—	—	—	—
» 5 »	—	92 000	1 004 000	—	217 000	geronnen	1 900 000	—
» 19 »	—	geronnen	geronnen	—	nicht geronnen	—	geronnen	—

Versuch II.

	Rohrzucker		Glyzerin		
	ohne Natr. salicyl.	mit Natr. salicyl. 0,3 %	ohne Natr. salicyl.	mit Natr. salicyl. 0,3 %	
Milch allein . .	zu Beginn 331 000				
Ohne Natr. salicyl.	n. 1 Tag 47 600 000				
Ohne Rohrzucker	› 2 Tagen geronnen				
Milch mit 0,3 % Natr. salicyl. .		zu Beginn 331 000			
		n. 1 Tag 812 000			
		› 2 Tagen 34 600 000			
		› 3 › geronnen			
Milch mit 20 % Rohrzucker	zu Beginn 331 000	331 000	331 000	331 000	20 % Glyzerin
	n. 1 Tag 35 800 000	23 000 000	408 000	173 000	
	› 2 Tagen geronnen	35 100 000	4 123 000	1 404 000	
	› 3 › —	22 500 000	16 400 000	630 000	
		n. 10 Tagen geronnen	n. 5 Tagen geronnen	n. 6 Tagen geronnen	
Milch mit 30 % Rohrzucker	zu Beginn 331 000	331 000	331 000	331 000	30 % Glyzerin
	n. 1 Tag 20 316 000	1 271 000	169 000	161 000	
	› 2 Tagen 308 000 000	15 450 000	5 100 000	184 000	
	› 3 › geronnen	21 730 000	290 000	85 000	
		n. 10 Tagen geronnen	n. 11 Tagen geronnen	n. 19 Tagen geronnen	
Milch mit 40 % Rohrzucker	zu Beginn 331 000	331 000	331 000	331 000	40 % Glyzerin
	n. 1 Tag 3 026 000	337 000	94 000	114 000	
	› 2 Tagen 49 500 000	9 500 000	131 000	88 000	
	› 3 › geronnen.	14 000 000	68 000	22 000	
		n. 10 Tagen geronnen	n. 4 Wochen geronnen		

In der II. Versuchsreihe (S. 56) wurde der Zusatz von Natr. salicyl. auf 0,3% beschränkt und höherer Zucker- oder Glyzerinzusatz gewählt. Versuchsanordnung im übrigen wie oben.

Resultat: Die Rohmilch ohne Zusätze gerann nach 2, die Milch mit 0,3% Natr. salicyl. nach 3 Tagen. Ein Zusatz von 20% Glyzerin zur Milch hemmte die Bakterienentwicklung, die Milch gerann nach 5 Tagen; gleichzeitige Salizylierung hemmte stärker. Die Milch mit 30% Glyzerin gerann erst nach 11 Tagen, das salizylsaure Natron verzögerte die Gerinnung der mit 30% Glyzerin versetzten Milch um weitere 8 Tage. — Selbst 40% Glyzerin allein — ohne Natr. salicyl. — hindert die schliefsliche Gerinnung nicht, während die gleichzeitig mit 0,3% Natr. salicyl. versehene Milch noch nach 4 Wochen sich ungeronnen zeigte. — Es mag hervorgehoben werden, dafs die antiseptische Wirkung des Salizylsalzes in den mit 30 und 40% Glyzerin versetzten Milchproben in diesem Versuch erst nach dem 1. Tage sich geltend macht; in den ersten 24 Stunden verhält sich die Keimzahl in den Proben mit und ohne Salizylzusatz fast gleich. Schliefslich aber wirkt in jedem Falle das Salizylpräparat in Verbindung mit dem Glyzerin stärker konservierend als jedes für sich. —

Aus dem Rohrzuckerversuch geht hervor, dafs ein Zusatz von 20% die Keimzahl nur wenig beeinflufst, die Milch gerinnt ebenso nach 2 Tagen wie die nicht mit Zucker versetzte. Hingegen verzögert der Gehalt an 30 und 40% Rohrzucker die Gerinnung um einen Tag, in der letzteren Milch ist eine Entwicklungshemmung an der Keimzahl besonders deutlich zu konstatieren. Wie verhält sich nun die Milch beim Zusammenwirken von Rohrzucker und salizylsaurem Natron? Hier weist schon die mit 20% Rohrzucker versehene Milch eine solche Entwicklungshemmung auf, dafs sie erst nach 10 Tagen gerinnt, also 8 Tage später wie die nicht salizylierte und 7 Tage später als die Salizylmilch ohne Zuckerzusatz. Von Interesse ist, dafs die Keimzahl in dieser Milch nach 24 Stunden zwar nicht die Höhe der nichtsalizylierten Rohrzuckermilch erreicht, aber doch auch beträchtlich gestiegen ist, dafs aber in den nächsten Tagen diese Zahl auf annähernd gleicher Höhe bleibt, während der

Keimzahlanstieg in der salizylierten Milch vom höheren Rohrzuckergehalt (30 und 40%) gleichmäßsig erfolgt ist: m. a. W. in der Milch mit geringerem Zuckerzusatz macht sich die entwicklungshemmende Wirkung des Salizylsalzes zunächst nur wenig geltend, um dann aber ebenso stark und lange anzuhalten wie in den gröfsere Zuckerquanten enthaltenden Salizylmilchen, in denen schon am 1. Tage eine ganze beträchtliche Verminderung der Vermehrungsfähigkeit zur Beobachtung kommt.

Das Resultat beweist, was ja aus dem Vergleich mit den nichtsalizylierten Proben schon hervorgeht, dafs das Ausschlaggebende für die längere Konservierung in dem Salizylzusatz liegt, dafs die Quantität des Zuckers aber die inneren Vorgänge wesentlich beeinflufst. Während es sonst zur Regel gehört, dafs nach solchen, trotz Anwesenheit von Desinfizientien erfolgenden stärkeren Keimzahlanstiegen, wie sie nach einem Tag die salizylierte 20proz. Rohrzuckermilch zeigt, eine baldige Anpassung an das schädigende Agens erfolgt und die Keimzahl bald wieder aufwärts sich bewegt, hält sie sich hier zunächst noch tagelang auf etwa der nämlichen Höhe wie sie schon nach einem Tag erreicht war. Es ist nicht unwahrscheinlich, dafs für dies Verhalten die entwickelte Säure verantwortlich zu machen ist: bei dem anfänglichen starken Keimanstieg kam es zu stärkerer Säurebildung, wodurch das Entstehen freier Salizylsäure begünstigt ward; infolge davon tritt Entwicklungshemmung ein, die eine Zeit lang nachhält, weil ja damit die Säurebildung nicht zu sistieren braucht. —

Für die Beurteilung der hygienischen Seite der Salizylwirkung ist die Feststellung nicht unwichtig, dafs schon relativ niedrige Zuckerprozentsätze die konservierende Fähigkeit des Salizylpräparates steigern. Man kann sagen: der Salizylzusatz spart Zucker. Wie schon in einem Gutachten[1] der Kgl. Preufs. Wissenschaftlichen Deputation für das Medizinalwesen betr. Verwendung von Salizylsäure oder ihren Verbin-

1) Vierteljahrsschrift f. ger. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen, III. Folge, XXXV. Bd., 1908, H. 2, S. 324.

dungen für Konservierungszwecke (Referenten Rubner-Abel) ausgeführt wird, ist somit die Möglichkeit gegeben, dafs ein Salizylzusatz den Nahrungs- und Marktwert z. B. von Fruchtsäften vermindert.

Für das weitere Eindringen in diese Fragen war es wünschenswert, zu erfahren, wie Kochsalzzugabe die Salizylwirkung beeinflufst. Zum Vergleich wurde das Verhalten isotonischer Rohrzuckerlösungen geprüft.

Versuch III.

Milch ohne Zusätze, zu Beginn		23 000 000
	nach 1 Tag	197 000 000
	› 2 Tagen	geronnen.
Milch mit 0,3 % Natr. salicyl. zu Beginn		23 000 000
	nach 1 Tag	14 900 000
	› 2 Tagen	10 100 000
	› 3 ›	4 800 000
	› 5 ›	23 300 000
	› 6 ›	geronnen.

		Ohne Natr. salicyl.	Mit Natr. salicyl. 0,3 %
Kochsalz 3,42 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	45 600 000	9 400 000
	› 2 Tagen	279 000 000	10 400 000
	› 3 ›	120 000 000	14 700 000
	› 5 ›	113 000 000	10 200 000
	› 7 ›	geronnen	n. 17 Tgn. geronnen
› 5,13 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	15 800 000	10 000 000
	› 2 Tagen	44 000 000	9 100 000
	› 3 ›	51 000 000	8 430 000
	› 5 ›	14 000 000	7 200 000
	› 17 ›	geronnen	geronnen
› 6,84 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	7 890 000	6 400 000
	› 2 Tagen	16 700 000	7 400 000
	› 3 ›	33 000 000	9 100 000
	› 5 ›	27 000 000	9 400 000
	› 20 ›	geronnen	geronnen

		Ohne Natr. salicyl.	Mit Natr. salicyl. 0,3 %
Kochsalz 8,54 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	5 340 000	5 350 000
	» 2 Tagen	7 530 000	7 360 000
	» 3 »	42 000 000	7 300 000
	» 5 »	78 000 000	8 800 000
	» 20 »	dünnflüssig wässerig	unverändert.
Rohrzucker 20 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	59 000 000	11 600 000
	» 2 Tagen	geronnen	8 100 000
	» 3 »	—	7 700 000
	» 5 »	—	11 450 000
			n. 8 Tgn. geronnen
» 30 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	177 000 000	9 950 000
	» 2 Tagen	geronnen	9 000 000
	» 3 »	—	6 660 000
	» 5 »	—	5 900 000
			n. 9 Tgn. geronnen
» 40 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	22 500 000	7 900 000
	» 2 Tagen	geronnen	5 900 000
	» 3 »	—	7 950 000
	» 5 »	—	8 400 000
			n. 12 Tgn. geronnen
» 50 %		23 000 000	23 000 000
	n. 1 Tag	24 000 000	9 640 000
	» 2 Tagen	geronnen	5 825 000
	» 3 »	—	7 440 000
	» 5 »	—	6 715 000
			n. 14 Tgn. geronnen

Betrachtet man zunächst die reine Kochsalz- und Zuckerwirkung, so zeigt sich, dafs Kochsalz an und für sich schon beträchtlich konserviert: während die zusatzfreie Milch nach 2 Tagen gerann, ist die 3,4 proz. Kochsalzmilch erst nach 7 Tagen in diesem Zustande, die 5,13 proz. Kochsalzmilch ist erst nach 17 Tagen, die 6,84 proz. erst nach 20 Tagen koaguliert.

Im Vergleich hierzu sind die Rohrzuckermilchen von 20, 30, 40, ja sogar 50% schon nach 2 Tagen geronnen. Die geringere konservierende Wirkung des Rohrzuckers bei diesem Versuch im Vergleich zu dem Rohrzuckerversuch II (S. 58) erklärt sich wohl aus dem niedrigeren Anfangskeimgehalt der bei letzterem Versuch verwendeten Milch. — Trotzdem kann man auch hier unter Berücksichtigung der Keimzahlen eine zunächst hemmende Wirkung der höheren Rohrzuckerkonzentrationen feststellen. Es wird noch zu ermitteln sein, ob nicht die stärkeren Zuckerzusätze die Keimvermehrung beeinträchtigen, ohne die Zersetzung (Säurebildung) hintanzuhalten.

Trotz des anfänglich höheren Keimgehaltes der Milch dieses Versuchs wirkt doch nun der Zusatz von 0,3% Natr. salizyl. hier viel stärker konservierend als bei Vers. II: denn während in unserem Versuche bis zum 3. Tage die Keimzahl heruntergeht, um bis zum 5. Tage sich auf die anfängliche Höhe zu erheben und die Milch noch am 7. Tage flüssig ist, erfolgte bei Vers. II in der Salizylmilch nach 1 und 2 Tagen stärkeres Wachstum, diese war trotz des Natr. salizyl. nach 3 Tagen geronnen.

Man mufs diese Unterschiede der Wirksamkeit eines und desselben Desinfiziens auf ein Nahrungsmittel unter den gleichen äufseren Bedingungen hervorheben: sie erklären uns die verschiedenen Resultate, die in verschiedenen Händen mit dem gleichen Mittel erhalten werden, und beweisen die Unzuverlässigkeit unter den Bedingungen der Praxis. — Es kommen hier wohl nicht nur der Wechsel der chemischen Bestandteile, sondern vor allem die verschiedene Zahl der Mikroben, die durch das Desinfiziens bedingte Auslese, die Verschiedenheit der Flora in Betracht. Dafs die verschiedenen Keimarten von der Salizylsäure in verschiedener Weise beeinflufst werden, bedarf kaum des Beweises.

Der Zusatz von 0,3% des Salizylsalzes zu allen Kochsalz- und Rohrzuckermilchen drückt alle Keimzahlen herab: der Unterschied in der stärkeren Wachstumsbegünstigung durch Rohrzucker gegenüber isotonischen Kochsalz-

lösungen kommt hier zunächst in keiner Weise zum Ausdruck, die Zahlen verhalten sich fast gleich. Es ist hierbei gleichgültig, ob wir Kochsalz oder Zucker in geringeren oder stärkeren Konzentrationen nehmen. Nur an den Keimzahlen der 5 Tage lang aufbewahrten Milchproben erkennt man die stärkere Konservierung in den mit Kochsalz oder Rohrzucker versehenen salizylierten Milchen in Vergleich zu der nur mit Natr. salizyl. versetzten. Schliefslich erfolgt in allen Rohrzucker-Salizylmilchen die Gerinnung früher als in den Kochsalz-Salizylproben.

Dies Verhalten äquimolekularer Kochsalz- und Rohrzuckerlösungen mufs doch sehr auffallend erscheinen: in den nichtsalizylierten Milchen die ausgesprochene Konservierung durch Kochsalz und die Unfähigkeit des Rohrzuckers, die Gerinnung zu verzögern; andrerseits bei Zusatz des Salizylsalzes für die ersten Tage ein fast vollständiger Ausgleich der differenten Kochsalz- und Zuckerwirkung. Die inneren Vorgänge hierbei sind nur zu verstehen, wenn man eine eingehende qualitative Bakterienuntersuchung der Proben vornehmen würde. Dafs hier Änderungen eintreten, geht aufser aus anderen Beobachtungen auch daraus hervor, dafs sich schon äufserlich ein sinnfälliger Unterschied zwischen den Kochsalz- und Zuckermilchproben feststellen liefs: am 3. Tag zeigte die Probe II, am 7. Tag die Probe III und IV und in den nächsten Tagen besonders die Probe VII eine auffallende Dünnflüssigkeit, die Milch erschien aufgehellt, wässeriger und bläulich, dabei zeigten die Proben stark saure Reaktion. Dieselbe Erscheinung konnte auch in späteren Versuchen an Kochsalzmilch beobachtet werden und wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Wie die Protokolle zeigen, tritt nach dieser Periode der Aufhellung eine Koagulation ein, die aber auffallend weichflockig ist, nicht so fest, wie in den nicht mit Kochsalz versetzten Proben. Dabei verläuft der Säureanstieg ganz gleichmäfsig, wie folgender Versuch zeigt:

500 ccm Magermilch werden mit 6% NaCl versetzt und in sterilem Kolben unter Watteverschlufs bei Zimmertemperatur aufbewahrt; eine gleiche Menge der Milch ohne Kochsalz wird

unter gleichen Bedingungen gehalten. Die Säuretitration mit $\frac{n}{4}$ NaOH (Phenolphthalein) ergab für 50 ccm

	Kochsalz (6%) Milch	ohne Kochsalz
nach 20 Stunden	4,4 ccm	5,3 ccm
› 40 ›	4,4 ›	16,4 ›
› 3 Tagen	nicht bestimmt	geronnen
› 4 ›	7,9 ccm	
› 5 ›	12,7 ›	
› 6 ›	16,4 ›	
› 7 ›	17,3 ›	
› 8 ›	geronnen.	

In weiteren Versuchen wurde geprüft, wie sich bekanntere Milchbakterien in Reinkultur in steriler Milch unter ähnlichen Bedingungen verhalten würden; ich wählte B. lactis aërogenes und B. acidi lact. Hueppe.

Versuch IV.

Als Milch wird sterilisierte Magermilch verwendet. Alle Kölbchen erhielten gleiche Mengen einer Aufschwemmung von B. lactis aërogenes eingesät.

Milch mit B. lact. aër. ohne Zusätze.	Zu Beginn		1 108 000
	nach 1 Tag		60 000 000
	› 2 Tagen		343 000 000
Milch mit 0,3 % Natr. sal.	Zu Beginn		1 108 000
	nach 1 Tag		998 000
	› 2 Tagen		7 200 000

		Ohne Natr. salicyl	Mit Natr. salicyl (0,3 %)
+ Rohrzucker 20 %		1 108 000	1 108 000
	n. 1 Tag	51 000 000	3 610 000
	› 2 Tagen	175 000 000	11 800 000
	› 6 ›	geronnen	n. 18 Tgn. geronnen
+ › 30 %	n. 1 Tag	26 500 000	5 800 000
	› 2 Tagen	84 000 000	6 000 000
	› 6 ›	geronnen	n. 18 Tgn. geronnen
+ › 40 %	n. 1 Tag	5 500 000	3 900 000
	› 2 Tagen	14 000 000	5 100 000
	› 7 ›	geronnen	n. 25 Tgn. geronnen
+ › 50 %	n. 1 Tag	4 260 000	4 240 000
	› 2 Tagen	3 800 000	4 000 000
	› 9 ›	geronnen	n. 20 Tgn. n. flüssig.

Versuch V.

Mit B. acidi lactici Hueppe. Anordnung wie bei Versuch IV.

Milch mit B. acidi lact.

ohne Zusätze.	Zu Beginn	8 100
	nach 1 Tag	3 950 000
	› 2 Tagen	763 000 000
	› 3 ›	geronnen.

Milch mit 0,3 % Natr. sal.	Zu Beginn	8 100
	nach 1 Tag	23 000
	› 2 Tagen	79 000 000
	› 6 ›	geronnen.

		Ohne Natr. salicyl.	Mit Natr. salicyl.
+ 20 % Rohrzucker	zu Beginn	8 100	8 100
	n. 1 Tag	2 700 000	23 000
	› 2 Tagen	482 000 000	17 000 000
	› 4 ›	geronnen	n. 7 Tgn. geronnen
+ 30 % ›		8 100	8 100
	n. 1 Tag	140 000	28 000
	› 2 Tagen	176 000 000	70 000
	› 4 ›	geronnen	n. 13 Tgn. geronnen
+ 40 % ›		8 100	8 100
	n. 1 Tag	32 000	14 000
	› 2 Tagen	1 730 000	14 000
	› 6 ›	geronnen	n. 13 Tgn. geronnen

Man sieht, dafs auch unter diesen Bedingungen die oben konstant nachgewiesene Erhöhung der konservierenden Wirkung durch Kombination eintritt. Bemerkenswert ist, dafs gegenüber der Reinkultur des B. lactis aër. die 50 proz. Rohrzuckerlösung stärker konservierend wirkt als in dem natürlichen Bakteriengemisch der Rohmilch bei Vers. III. Die gleichzeitige Salizylierung bringt zunächst keinen Unterschied, die Zahlen sind mehrere Tage hindurch gleich, schliefslich aber tritt bei der Kombination des Rohrzuckers von 50 % mit dem Salizylpräparat die Gerinnung erst nach 20 Tagen auf, also 11 Tage später als in der mit der gleichen Zuckermenge versetzten nicht salizylierten Milch.

Zum Schlufs füge ich noch 2 Versuche mit Reinkulturen von B. coli und Cholera an, von denen erstere in Bouillon, letztere in Peptonwasser mit den genannten Stoffen in Berührung gebracht wurden. Diese Keimarten kamen zur Wahl, weil ja B. coli durch Glyzerin in seinem Wachstum sehr günstig beeinflufst wird und zu den relativ impermeablen Zellen gehört und weil die Choleravibrionen als besonders leicht plasmolysierbare Bakterien zu gelten haben.

Versuch VI.

Neutrale Pferdebouillon in Reagenzgläsern, 5 ccm. Aufbewahrung bei Zimmertemperatur. B. coli, Suspension hergestellt von 24 Stunden alter Agarstrichkultur (37°)

Bouillon + 0,3% Natr. salicyl.	Zu Beginn	2 900 000
	nach 1 Tag	2 900 000
	» 2 Tagen	4 980 000

		Ohne Natr salicyl.	Mit Natr salicyl. 0,3 %
+ Glyzerin 10%	nach 1 Tag	∞	4 000 000
	» 2 Tagen	∞	3 300 000
+ » 20%	» 1 Tag	10 700 000	4 000 000
	» 2 Tagen	∞	3 200 000
+ » 25%	» 1 Tag	8 250 000	4 000 000
	» 2 Tagen	13 000 000	3 230 000
+ » 30%	» 1 Tag	8 000 000	4 000 000
	» 2 Tagen	3 700 000	2 960 000
+ » 40%	» 1 Tag	3 600 000	2 200 000
	» 2 Tagen	3 610 000	1 930 000

Bei diesem Versuche fällt die relative Unempfindlichkeit von B. coli gegenüber Glyzerin auf: noch in der Bouillon mit 30—40% Glyzerin tritt Vermehrung ein. Auch gegenüber dem Salizylzusatz zu der glyzerinfreien Bouillon verhält sich B. coli widerstandsfähig, es vermehrt sich hier sogar nach 2 Tagen auf etwa das Doppelte. Bei gleichzeitiger Eingabe von Glyzerin und Natr. salicyl. macht sich die wachstumsbefördernde Wirkung von 10—30% Glyzerin zwar merkbar, aber nur wenig geltend, sie hält

nicht an, denn schon nach 2 Tagen sind alle Keimzahlen in den salizylierten Glyzerinmilchen niedriger als die der salizylierten glyzerinfreien Milch.

Versuch VII.

Versuch mit Cholera. Suspension hergestellt von 20 Stunden alter Choleraagarstrichkultur (37°). Jedes Röhrchen enthält 5 ccm. Aufbewahrung bei 22°.

Aussaat pro 1 ccm		125 000
Peptonwasser allein, ohne Zusätze	nach 1 Tag	691 000 000
	› 2 Tagen	328 000 000
Peptonwasser + 0,1 % Natr. salicyl	› 1 Tag	388 000
	› 2 Tagen	255 000

		Ohne Natr. salicyl.	Mit Natr. salicyl. 0,1 %
+ Glyzerin 10 %	nach 1 Tag	20 100 000	330 000
	› 2 Tagen	38 800 000	570 000
+ › 20 %	› 1 Tag	1 065 000	106 000
	› 2 Tagen	1 270 000	24 000
+ › 30 %	› 1 Tag	202 000	6 800
	› 2 Tagen	53 000	1 500
+ › 40 %	› 1 Tag	20 300	650
	› 2 Tagen	6 300	0
+ Rohrzucker 10 %	nach 1 Tag	238 000 000	30
	› 2 Tagen	2 940 000	1 650
+ › 20 %	› 1 Tag	18 100 000	0
	› 2 Tagen	17 000 000	0
+ › 30 %	› 1 Tag	240	0
	› 2 Tagen	377 000	0
+ › 40 %	› 1 Tag	55	0
	› 2 Tagen	45	0

In den Glyzerinpeptonwässern ist eine Vermehrung der Vibrionen noch bei 30 % Glyzerin nach 1 Tag wahrzunehmen. 10 % Glyzerin schränkt zwar die Vermehrungsfähigkeit der Vibrionen gegenüber dem glyzerinfreien Peptonwasser ein, die gleichzeitige Zugabe von 0,1 % Natr. salicyl. zum 10 proz. Glyzerin-

peptonwasser vermag aber nicht die Vermehrungstendenz ganz zu beseitigen: es finden sich nach 2 Tagen hier mehr Vibrionen als in dem salizylierten glyzerinfreien Peptonwasser. Bei den höheren Glyzerinzusätzen wirkt die Salizylzugabe stark deletär.

An dem Rohrzuckerversuch interessiert zunächst die Vermehrungsfähigkeit der Vibrionen in den 10—30 proz. Zuckerlösungen. Auffallend ist der starke Abfall der Keimzahl in der 10 proz. Zuckerlösung von 238 Millionen auf 2 Millionen vom 1. zum 2. Tag, und im Gegensatz hierzu das Gleichbleiben der Zahl in der 20 proz. Lösung an den beiden Tagen, in der 30 proz. Probe die anfängliche weitgehende Aufhebung des Wachtums und die trotz der hohen Konzentration von 30 % Rohrzucker noch erfolgende starke Zunahme vom 1. zum 2. Tage. Besonders widerstandsfähige Individuen ertragen selbst die hohe Konzentration von 40 % Rohrzucker, in welcher noch nach 2 Tagen entwicklungsfähige Vibrionen angetroffen wurden.

Bei Zugabe von Natr. salicyl. vermögen nur in der 10 proz. Zuckerlösung sich einzelne Individuen zu erhalten, am 2. Tag ist diese Zahl noch gestiegen; in allen übrigen höherprozentuierten Zuckerlösungen ist infolge Beigabe des Salizylsalzes die Entwicklungsfähigkeit erloschen, was besonders in der 20 proz Zuckerlösung als eine ganz bedeutende Leistung anzusehen ist: hier fanden sich nach 1 Tag in dem nicht salizylierten Peptonwasser mit 20 % Zucker 18 100 000, in dem zuckerfreien salizylierten Peptonwasser 388 000 und in der salizylierten Zuckernährlösung keine Vibrionen: beide Stoffe für sich allein gestatten in den angewandten Prozentsätzen noch Vermehrung, bei Kombination erfolgt völliges Ausbleiben der Entwicklung oder Abtötung. Damit ist bewiesen, dafs auch bei anderen Kombinationen, in denen jeder von beiden Stoffen an und für sich schon hemmend oder tötend wirkt, die Resultante der vereinigten Wirkung nicht lediglich eine Summation sein kann. Die Deutung dieser Erscheinung mufs weiteren Studien vorbehalten bleiben.

Überblicken wir die praktische Seite der vorstehenden Ergebnisse, so sehen wir, dafs die untersuchte Salizylverbindung

zwar zum Herbeiführen einer Entwicklungshemmung, in manchen Fällen wohl auch zur Tötung von Mikroorganismen geeignet ist, dafs diese Wirkung aber in starker Abhängigkeit steht von der gleichzeitigen Anwesenheit von Stoffen, die an und für sich indifferent sein und die entwicklungshemmende Wirkung des Salizylsalzes aufheben oder verstärken können. Der mit dem Mittel manipulierende Fabrikant ist nicht imstande, die Wirkung zu übersehen, die in jedem Falle eine Zustandsänderung darstellt, wohl aber hat er es in der Hand, bei dreisterer Salizylierung z. B. mit kleineren Zuckermengen bei der Konservierung auszukommen, so dafs der Konsument eine minderwertige Ware erhält.

Anderseits ist aus den hier niedergelegten Beobachtungen abzuleiten, dafs es auch bei Verwendung und Kombination indifferenter Stoffe doch gelingen müfste, eine ausreichende Konservierung bestimmter Nahrungsmittel herbeizuführen. Es wäre dringend wünschenswert, dafs die interessierten Kreise hierauf ihr Augenmerk richteten, anstatt an dem Satz von der Unentbehrlichkeit solcher Konservierungsmittel, die der Hygieniker als gesundheitsschädlich bezeichnen und verwerfen mufs, zum Schaden der Allgemeinheit starr festzuhalten.

Untersuchungen über den diagnostischen Wert einiger Nährböden für den Nachweis von Typhusbazillen in Fäzes.

Von

Dr. med. **F. W. Werbitzki.**

(Aus dem Hygienischen Institut der Kgl. Universität zu Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Max Rubner.)

Wiewohl die Untersuchung der Fäzes von Typhuskranken seit der Einführung einfacher und leicht ausführbarer Methoden der bakteriologischen Blutuntersuchung ihre klinische Bedeutung beinahe gänzlich verloren hat, ist sie noch immer Gegenstand der Studien der Bakteriologen und Hygieniker geblieben. Dieses hervorragende Interesse für die Untersuchung thyphöser Fäzes findet seine Erklärung in den neuesten Feststellungen der Epidemiologie, nach welchen die Dejekte nicht nur von Typhuskranken oder von Personen, die Thyphus überstanden hatten, sondern auch vollkommen gesunder Menschen, die direkt oder indirekt in Berührung mit den Kranken treten, für die Ausbreitung der Infektion in Betracht kommen. Es ist klar, daſs eine rationelle Bekämpfung der Typhusinfektion in erster Linie in dem Auffinden und Ausrotten des Infektionsherdes bestehen muſs. Während der Nachweis von Typhusbazillen im Blut, wo sie sich fast in Reinkulturen befinden, verhältnismäſsig leicht ist, stoſsen wir leider bei der Untersuchung von Fäzes mit ihrem Gehalt an den stärker wachsenden Keimen der Koligruppe auf die bekannten Schwierigkeiten.

Die Versuche, Stoffe zu finden, die imstande wären, die begleitenden Mikroorganismen in ihrem Wachstum zu hemmen, ohne die Entwicklung der Typhusbazillen wesentlich zu beeinträchtigen, hatten erst im Jahre 1903 zu einem Erfolge geführt, als für diesen Zweck in einer Arbeit aus dem hiesigen Institut von Roth[1]) das Koffein und sodann von Löffler[2]) das Malachitgrün angegeben worden ist.

Die bemerkenswerten Eigenschaften des Koffeins und des Malachitgrüns — nach ihrem Zusatz zu den Nährböden das Wachstum der Kolibakterien zu hemmen, ohne einen wesentlichen Einflufs auf das Wachstum der Typhusbazillen auszuüben — hat die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich gelenkt.

Zahlreiche Untersuchungen verschiedener Autoren haben gezeigt, dafs eine ganze Reihe von Begleitumständen von wesentlicher Bedeutung für die Wirkung des Malachitgrüns sind.

Vor allem wäre die Qualität des Präparates zu berücksichtigen. Das von Löffler empfohlene Malachitgrün Nr. 120, das Dextrin enthält und nicht immer die gleiche Zusammensetzung hat, also auch in seiner Wirkung schwankend ist, wurde durch andere, reinere Präparate verdrängt, nämlich durch: Malachitgrünoxalat und Malachitgrünchlorzinkdoppelsalz, zu welchen einige Autoren (Leuchs[3])) *ex tempore* Dextrin hinzufügten. Die Wirksamkeit der von verschiedenen Fabriken bezogenen Präparate ist ziemlich dieselbe (Leuchs, Vial[4])). Über den Einflufs des Alters des Farbstoffes sind die verschiedenen Verfasser nicht ganz einig: während einige (Leuchs) diesem Punkte gar keine Bedeutung beimessen, erzielten andere (Jorns[5])) mit alten Lösungen eine Verstärkung, während noch andere (Novack[6]), Furth[7])) eine Abschwächung der hemmenden Wirkung festgestellt zu haben glauben.

Ebenso unklar ist der Einflufs des Erhitzens: während Leuchs keinen wesentlichen Einflufs fand, konstatierten Jorns und Furth eine wesentliche Abschwächung.

Was die Nährböden anbetrifft, so haben sich die festen Nährböden als die zuverlässigsten erwiesen, besonders Malachitgrünagar.

Beim Herstellen des letzteren spielt die Reaktion des Nährbodens eine wesentliche Rolle, denn das Malachitgrün ist schon ganz geringen Schwankungen dieser gegenüber sehr empfindlich.

Dennoch gehen die Ansichten der Autoren hinsichtlich des Optimums der Reaktion ganz beträchtlich auseinander. So soll nach den Untersuchungen von Novack die günstigste Reaktion dem Gehalt von 0,8% Normalnatronlauge unter dem Phenolphtaleinneutralpunkt entsprechen. Die meisten Forscher bedienen sich bei ihren Untersuchungen einer neutralen oder einer schwach-alkalischen Lackmusreaktion. Lentz und Tietz[8]) empfehlen nach ihren letzten Beobachtungen als die beste die schwach saure Lackmusreaktion.

In dieser Hinsicht ist die neueste Mitteilung von Peabody und Pratt[9]) bemerkenswert, nach welcher das Optimum der Reaktion in jedem einzelnen Falle, je nach dem Säuregehalt des zur Verwendung gelangenden Malachitgrünpräparates, festgestellt werden mufs.

Von den Bestandteilen des Agars schreibt Löffler[10]) eine gewisse Bedeutung nur dem Gehalt an Nutrose (oder Pepton) und in neuester Zeit[11]) auch der Galle zu.

Aufser den oben aufgezählten Bedingungen, die einen Einflufs auf die Wirksamkeit des Malachitgrüns ausüben, gibt es noch andere Faktoren, deren jeweilige Bedeutung festzustellen nicht immer möglich ist.

Dazu gehört vor allem die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Typhus- und Kolistämme gegenüber Malachitgrün. — In den Untersuchungen von Novack schwankte der Prozentgehalt der auf Malachitgrünplatten gewachsenen Typhuskolonien von Stämmen verschiedener Herkunft zwischen 3% und 29%, in den Untersuchungen von Doebert[12]) zwischen 0 und 70%. Man nimmt allgemein an (Leuchs, Löffler u. a.), dafs die frisch aus dem Körper isolierten Typhusbazillen am widerstandsfähigsten gegenüber dem Malachitgrün sind.

In noch weiteren Grenzen schwankt die Empfindlichkeit der verschiedenen Kolistämme gegenüber dem Malachitgrün: von 36 von Furth untersuchten Stämmen zeigten nur 10 ein sehr

schwaches oder gar kein Wachstum auf Malachitgrünagar; auf die übrigen 26 Stämme wirkte das Malachitgrün entweder gar nicht oder nur ganz schwach.

Aufser den gegenüber dem Malachitgrün schwach empfindlichen Kolistämmen gibt es noch eine ganze Reihe anderer Bakterien, die in ihrer Widerstandsfähigkeit den Typhusbazillen nicht nachstehen und den Nachweis der letzteren bedeutend erschweren. Hierzu gehören: B. paratyphi α und β; B. des Mäusetyphus; B. enteritidis Gärtner, B. fluorescens liquefaciens und der besonders nicht selten in den Fäzes auftretende B. alkaligenes (Löffler).

Der Zusatz von Malachitgrün zum Nährboden ist nicht ohne Einflufs auf die Lebensfähigkeit der Typhusbazillen: die Zahl der unter diesen Bedingungen gewachsenen Kolonien übersteigt selten die Hälfte der Aussaat; die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Bakterien werden hierbei geändert; die Bakterien nehmen die Form von langen, schwach beweglichen oder völlig unbeweglichen Fäden an.

Trotz dieser ungünstigen Faktoren, die den praktischen Wert des Verfahrens stark herabsetzen, hat dieses bald starke Ausbreitung gefunden und hat nach den Untersuchungen vieler Forscher (Klinger[13]), Jorns, Peabody und Pratt, Vial, Furth u. a.) manche bedeutende Vorteile gegenüber den anderen allgemein gebrauchten Methoden (Drigalski, Endo). Ein grofser Nachteil des Malachitgrünverfahrens im Vergleich zu den Methoden von Drigalski und Endo besteht darin, dafs das Erkennen der Typhuskolonien auf dem Grünagar, entgegen der Behauptung von Löffler sehr schwer ist (Novack, Neumann[14]), Kiralyfi[15])). Deshalb lag schon nach dem Erscheinen der Löfflerschen Mitteilung der Gedanke nahe, den Malachitgrünnährboden mit anderen Nährböden, welche die Typhuskolonien leicht zu erkennen gestatten, zusammen zu verwenden. Diesen Gedanken haben Lentz und Tietz zuerst ausgesprochen. Sie empfehlen, die mit Typhusfäzes ausgestrichenen Malachitgrünplatten nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank mit physiologischer Kochsalzlösung abzuschwemmen und einige Ösen dieser Aufschwemmung auf Drigalski-Conradische Platten zu übertragen.

Dieses Verfahren hat sehr gute Resultate bei diesen sowie bei den späteren Forschern ergeben; leider komplizierte es die Methodik und verzögerte die Diagnose, im Vergleich mit dem Verfahren von Drigalski und Endo, um 12—20 Stunden. Die zahlreichen Versuche, dies durch Zusatz von Malachitgrün zum Drigalskiagar zu vermeiden (Reichschauer[16]), Furth, Peabody und Pratt), sind erfolglos geblieben. Denn obwohl die hemmenden Eigenschaften des Nährbodens hier zunahmen, haben sich Schwierigkeiten bei der Differenzierung der Typhuskolonien ergeben. In der allerletzten Zeit sind zwei neue Abhandlungen erschienen, in welchen Malachitgrünnährböden empfohlen werden, die dennoch eine genaue Differenzierung der Typhuskolonien ermöglichen.

Ausgehend von den Beobachtungen Marpmanns, gebraucht Padlewski[17]) für seinen Nährboden das mittels $Na_2 So_4$ entfärbte Malachitgrün. B. coli zerlegt den im Nährboden vorhandenen Milchzucker und oxydiert das durch $Na_2 So_4$ reduzierte Malachitgrün; dadurch entsteht eine grüne Färbung, während die Typhuskolonien farblos bleiben.

Besonders deutlich soll nach dem Verfasser der Unterschied zwischen den Kolonien beider Bakterienarten bei Zusatz von Galle zum Nährboden hervortreten. Die Galle fördert die Lebenstätigkeit der Bakterien und die mit ihr verbundene Reaktion.

Unter diesen Umständen konnte Padlenski eine Typhuskolonie auf 2700 Kolonien anderer Fäzeskeime mit Leichtigkeit finden. — Der andere Nährboden ist von Kindborg[18]) angegeben worden. Er beruht auf dem Vermögen der Typhusbazillen, Säurefuchsin bei alkalischer Reaktion des Nährbodens zu entfärben; diese Erscheinung soll nach Kindborg mit der Umwandlung der Nitrate in Nitrite zusammenhängen. B. coli hat gleichfalls die Eigenschaft, die Nitrate in Nitrite zu verwandeln und folglich auch das Säurefuchsin zu entfärben, aber durch die Säure, welche beim Zerlegen des im Nährboden enthaltenen Milchzuckers frei wird, kommt die rote Farbe wieder zum Vorschein. (Es wird somit nach den Verfassern ein neuer Farb-

stoff gebildet.) Da die Eigenschaft das Säurefuchsin, zu entfärben, einigen anderen Fäzesbakterien eigen ist (B. proteus etc.), so setzt man dem Nährboden, um das Wachstum dieser Keime zu hemmen, Malachitgrün hinzu. Berücksichtigt man diesen Umstand, so fällt es nicht schwer, die Typhuskolonien, welche »als helle Sterne auf purpurnem Grunde sich abzeichnen«, von den Kolikolonien zu unterscheiden. —

Der andere Stoff — das in seiner Wirkung dem Malachitgrün analoge Koffein — hat im Gegensatz zu diesem seine Anwendung hauptsächlich bei den flüssigen Nährböden gefunden. Die Wirkung des Koffeins auf die Typhusbazillen und andere Fäzeskeime ist, nach Roth, von Ficker und Hoffmann[19]) systematisch untersucht und für praktische Zwecke verwendbar gemacht worden. Die zahlreichen und mannigfaltigen Versuche dieser Verfasser bestätigten völlig die Behauptung von Roth. Eingehende Prüfung der Bestandteile der Bouillon und verschiedener Gemische aus Koffein und anderen Stoffen (K. J., Kristallviolett u. a.) ergab als die beste eine Kombination von Koffein und Kristallviolett in Bouillon mit 6% Pepton und 0,5% NaCl. Das Optimum der Reaktion — 2,7% Normalnatronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkt. Bei Anwendung dieses Nährbodens als Vorkultur waren die Verfasser schon imstande, eine Typhuskolonie unter 40000 und sogar unter 53000 anderer Fäzeskeime nachzuweisen. Auch bei der Untersuchung von Typhusfäzes ergab die Koffeinanreicherungsmethode sehr gute Resultate und zeigte sich dem einfachen Verfahren von Drigalski-Conradi bedeutend überlegen. Die Angaben von Ficker sind durch die darauffolgenden Untersuchungen von Klinger, Reichschauer, Lubenau[20]) u. a. bestätigt worden. Besonders günstige Resultate hat der zuletztgenannte Verfasser erhalten, indem er das ursprüngliche Fickersche Verfahren einer Änderung unterworfen hatte. Von der schon von Ficker gemachten Beobachtung ausgehend, dafs nach 10 bis 13 Stunden nach der Aussaat die hemmende Wirkung des Koffeins nachläfst und mithin der Nachweis der Typhusbazillen schwieriger wird, schlägt Lubenau einen nochmaligen Zusatz

der Anreicherungsflüssigkeit nach einem 13stündigen Aufenthalt im Brutschrank vor. Nach einer 26stündigen Bebrütung wird die erste Aussaat der Anreicherungsflüssigkeit auf differenzierende *Nährböden* vorgenommen (Lubenau benützt anstatt des üblichen Drigalskiagars den Koffeinlackmusmolkenagar), dann wird nochmals Koffeinanreicherungsflüssigkeit zugesetzt und nach weiteren 13 Stunden, mithin nach 39 Stunden, seitdem der Typhusstuhl ausgestrichen wurde, werden geringere Quantitäten der Anreicherungsflüssigkeit zum zweiten Male auf Koffeinlackmusmolkenagar übertragen. Um das Absetzen der Stuhlkeime zu begünstigen, benutzt Lubenau für die Anreicherungsflüssigkeit einen hohen und schmalen Glaszylinder und entnimmt die Proben für die Aussaat aus den obersten Schichten der Flüssigkeit. Nach diesem Verfahren gelang es Lubenau, Typhusbazillen unter 500000 und sogar 1000000 Stuhlkeimen nachzuweisen.

Was die Nachteile des Koffeinverfahrens anbetrifft, so sind sie in den meisten Fällen dieselben, wie bei der Malachitgrünmethode: die Kompliziertheit der Methodik (Friedel[21]), die ungleiche Empfindlichkeit der verschiedenen Stämme von Typhus und Koli (Courmont und Lacomme[22]) und die Widerstandsfähigkeit mancher in Fäzes vorkommenden Bakterien dem Koffein gegenüber (B. pyocyaneus, B. alcaligenes, B. enteritidis Gärtner). Im allgemeinen haben diese Mängel auch hier wie bei dem Malachitgrünverfahren keine sehr grofse praktische Bedeutung, und die Koffeinanreicherungsmethode gibt bei der Untersuchung der Typhusfäzes, wie es aus der Literatur ersichtlich ist, sehr genaue Resultate.

Das einzige Verfahren, das in dieser Hinsicht mit der Koffeinanreicherungsmethode wetteifern kann, ist das Malachitgrünverfahren. In praktischer Beziehung erscheinen die neuesten Nährböden von Padlewski und Kindborg besonders vorteilhaft; diese Nährböden geben, neben den Vorteilen des Malachitgrünverfahrens, die Möglichkeit, die Typhusbazillen von ihren wichtigen Konkurrenten — den B. coli — zu unterscheiden. Die Frage, welcher Nährboden als der beste anzusehen ist, läfst sich gegenwärtig aus Mangel an genauen vergleichenden Unter-

suchungen nicht beantworten. In diese Lücke sollen bei der grofsen praktischen Bedeutung dieser Frage die folgenden Untersuchungen eingreifen.

Ich habe folgende Methoden vergleichsweise geprüft: 1. das Löfflersche Malachitgrünverfahren nach der letzten Vorschrift des Verfassers (Deutsch. med. Wchschr. 1907), 2. die Koffeinanreicherungsmethode mit den neuesten Abänderungen von Lubenau, 3. das Natriumsulfitgrünagar von Padlewski und 4. das Säurefuchsingrünagar nach Kindborg.

Die Untersuchungsmethode war wie folgt:

Bei der Herstellung der Nährböden habe ich die Vorschriften der betreffenden Autoren genau befolgt.

Die festen Nährböden wurden in Erlenmeyerschen Kolben von 100 ccm Inhalt aufbewahrt und für den Gebrauch je 50 ccm in grofse Drigalskischalen von 20 cm Durchmesser ausgegossen. Die Schalen blieben bis zum Erstarren des Agars offen.

Für die Koffeinanreicherungsflüssigkeit (Fickersche Bouillon + Koffein + Kristallviolett) habe ich mich genau den Angaben von Lubenau gemäfs eines hohen Glasylinders von 300 ccm Inhalt bedient.

Die in Betracht kommenden Farbstoffe:

Malachitgrün chemisch rein (Chlorzinkdoppelsalz) für die Nährböden von Löffler und Padlenski, Säurefuchsin Grübler, Malachitgrün Höchst Ia. für Kindborg und Kristallviolett für die Koffeinanreicherungsflüssigkeit sind von der Firma Altmann-Berlin bezogen worden.

Das Koffein (chemisch rein) stammte von Kahlbaum-Berlin. Die Farbstofflösungen (in den von dem jeweiligen Autor angegebenen Verdünnungen) und eine 10%ige Na_2So_3-Lösung wurden immer frisch (nicht über 7 Tage alt) verwendet und stets unmittelbar vor dem Gebrauch der Nährböden zugesetzt (der verflüssigte Agar wurde vorher auf 60—65° abgekühlt). Bei Herstellung der Koffeinanreicherungsflüssigkeit wurde das Koffein (welches ebenso wie die Farbstoffe auf einer genauen chemischen Wage abgewogen wurde) der Fickerschen Bouillon direkt zugesetzt. Ich bemerke, dafs das Auflösen, den Angaben

von Lubenau entgegen, ziemlich langsam vor sich ging. Die Galle für die Nährböden von Löffler und Padlewski wurde jedesmal von frischen dunklen Ochsenblasen unter aseptischen Kautelen gewonnen.

Die Untersuchungen sind mit künstlichen Typhusfäzes ausgeführt worden. Diese sind deshalb besonders empfehlenswert, weil es so möglich ist, die Anzahl der Typhusbazillen im Stuhl und ihr Verhältnis zu der Anzahl der anderen Fäzeskeime genau zu bestimmen. Zur Herstellung solchen künstlichen Stuhles dienten Fäzes eines gesunden Menschen, die in einer Reibschale mit destilliertem Wasser zu einer dünnflüssigen Masse verrieben und dann durch Fliefspapier filtriert wurden. Zu diesem Brei setze man eine bestimmte Anzahl Typhuskeime hinzu. Die Anzahl der Typhusbazillen ist wie folgt bestimmt worden. Eine Normalöse einer 24 Stunden alten Typhusagarkultur wurde an der Innenwand eines mit 50 ccm steriler, indifferenter Aufschwemmungsflüssigkeit gefüllten Tropfglases verrieben. Nach gleichmäfsigem Schütteln sind einige Tropfen dieser Flüssigkeit in ein zweites Tropfglas mit 50 ccm indifferenter Aufschwemmungsflüssigkeit übertragen worden. Eine bestimmte Anzahl Tropfen aus diesem oder aus einem in gleicher Weise hergerichteten dritten Tropfglase ist einer vorher abgemessenen Menge des filtrierten Stuhls zugesetzt worden. Gleichzeitig wurde zwecks Feststellung der Keimzahl dieselbe Zahl Tropfen auf Agarplatten (2) verarbeitet.

Zur Bestimmung der Anzahl der ausgesäten Fäzeskeime kam ebenso eine bestimmte Menge des filtrierten Stuhles (0,2 bis 0,5 ccm) in ein steriles Tropfglas mit 50—100 ccm indifferenter Aufschwemmungsflüssigkeit. Nach einem gründlichen Umschütteln sind aus diesem oder aus einem zweiten Tropfglase 0,2 bis 0,5 ccm Flüssigkeit auf Agarplatten zwecks Keimbestimmung ausgesät worden. Bei meinen sämtlichen Untersuchungen habe ich Fäzes derselben Person und dieselben zwei Typhusstämme: den Laboratoriumsstamm Kr. G. und den von mir aus Typhusfäzes isolierten Stamm Coblenz gebraucht.

Die Anordnung der Versuche war wie folgt:

Alle vier zu untersuchenden Nährböden wurden gleichzeitig mit derselben Menge Typhusstuhls beschickt. Bei festen Nährböden wurde der Stuhl mittels einer in $^1/_{10}$ ccm graduierten Pipette auf eine grofse α-Platte von 20 cm Durchmesser aufgetragen und mit dem Drigalskispatel gleichmäfsig verteilt; als β-Platte diente eine kleine Schale von 9 cm Durchmesser. Die Platten standen so lange offen, bis alles angetrocknet war.

Nach einer 20stündigen Bebrütung wurden die Platten (nach Löffler, Kindborg und Padlewsky) eingehend auf das Vorhandensein verdächtiger Kolonien untersucht. Ich befolgte hiebei genau die Vorschriften der genannten Forscher. Waren auf den Platten sehr viele verdächtige Kolonien vorhanden, so habe ich je 10 der am meisten verdächtigen von jeder Platte isoliert. Zur Identifizierung der verdächtigen Kolonien nach dem Überimpfen auf Schrägagar habe ich die charakteristischen Kulturen (1. Zuckeragarstich, 2. Rothberger-Neutralrotagar, 3. Petruschky-Lackmusmolke, 4. Barsickows Trauben- und Milchzucker, 5. Kartoffel und 6. Milch) angelegt und mit Kaninchenimmunserum vom Titer 1 : 5000 Agglutinationsreaktion angewendet.

Hervorzuheben ist, dafs die orientierende Agglutination sehr oft keine sicheren Ergebnisse hatte, da Kolonien, die sich bei nachträglicher Untersuchung als Typhus erwiesen, ein negatives Resultat ergaben. Nachdem die Typhuskolonien von der *A*- und *B*-Platte isoliert waren (die Fälle, wo die Platten steril blieben oder nur ganz wenige Kolonien aufwiesen natürlich ausgenommen), sind die Platten von 8—10 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und auf die Kante gestellt worden. Kurz darauf (1—3') sind von der Oberfläche der Flüssigkeit je nach der Dichte der Schale 2—4 Ösen auf 2 grofse Schalen mit Drigalskiagar und auf 2 gleiche Schalen mit Endoagar ausgestrichen worden. Nach einer 18—20stündigen Bebrütung ist mit den verdächtigen Kolonien eine orientierende Agglutination mit einem Typhusserum 1 : 100 vorgenommen und die positiven Kolonien auf Schrägagar zwecks weiterer Nachprüfung überimpft worden.

Bei der Koffeinanreicherungsmethode wurde der Typhusstuhl direkt in 100 ccm der im hohen Mefszylinder enthaltenen

Anreicherungsflüssigkeit eingegossen. Nach einer 13stündigen Bebrütung wurden dem Gemisch weitere 100 ccm der frischen Anreicherungsflüssigkeit (100 ccm Fickerscher Bouillon + 0,6 % Koffein + 0,001 Kristallviolett) unter leichtem Umrühren mit dem Glasstab zugefügt. Nach einem weiteren 13stündigen Aufenthalt im Brutschrank wurden aus den oberen Schichten der Anreicherungsflüssigkeit $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ ccm entnommen und auf 2 Serien Platten mit Drigalskyagar und 2 Serien mit Endoagar ausgestrichen. Darauf wurden zum zweiten Male 100 ccm der Anreicherungsflüssigkeit (100 ccm Fickerscher Bouillon + 0,9 % Koffein + 0,0014 Kristallviolett) zugefügt und nach einer 13stündigen Bebrütung eine neue Aussaat auf 2 Serien Platten mit Drigalskiagar und 2 Serien mit Endoagar vorgenommen. Die Isolierung und Identifizierung der verdächtigen Kolonien erfolgte in derselben Weise wie bei den festen Nährböden.

Ich habe im ganzen 14 Versuche angestellt: 10 mit sämtlichen 4 Nährböden und 4 nur mit dem Löfflerschen Agar und mit der Koffeinanreicherungsmethode. Die Ergebnisse der Versuche sind aus den Tabellen (S. 82—94) ersichtlich.

Wie aus den Versuchsprotokollen ersichtlich, ist es mir nach der Koffeinanreicherungsmethode gelungen, die Typhusbazillen in 11 von 14 Fällen nachzuweisen. Das Verhältnis der Zahl der Typhusbazillen zu den Fäzeskeimen betrug im besten Falle 1 : 745,000. Mit dem Löfflerschen Nährboden habe ich bei 14 Fällen 10 positive Resultate erhalten. Der Nährboden von Padlewski ergab 6, der Nährboden von Kindborg 5 positive Resultate bei je 10 Versuchen. Ich mufs allerdings bemerken, dafs die soeben angegebenen Resultate mit den Nährböden von Löffler, Padlewski und Kindborg bei der Anwendung der Abschwemmungsmethode nach Lentz-Tietz erhalten wurden. Bei geringer Anwendung der Malachilgrünplatten, entsprechend der Vorschrift der betreffenden Verfasser, wurden die Typhuskolonien bei dem Padlewskischen Nährboden 5 mal bei insgesamt 10 Versuchen, bei dem Nährboden von Kindborg 3 mal bei 10 Versuchen und bei dem Nährboden von Löffler 5 mal bei 14 Versuchen festgestellt.

Tabelle I.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge		Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten		Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte ?	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
		Stuhlkeime	Typhusbaz.			α	β					
Loeffler	0,8	21407500	1842	1:11621	Kr. G.	Sehr viele kleine u. einige grofse Kolonien; zahlreiche verdächtige. Von 10 abgestochenen Kolonien 2 Ty.	Gegen 200 Kolonien.	20	α	2	Einige Ty.	Zahlr. verdächt.; 3 Ty.
									β	3	—	—
Padlewski	0,8	21407500	1842	1:11621	Kr. G.	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend, nur am Rande einzelne Typhusverdächtige erkennbar.		20	α	2	Von 10 verdächt. 6 Ty.	Von 10 verdächt. 4 Ty.
						Von 10 verdächtigen 7 Ty.	Von 5 verdächtigen 4 Ty.		β	2	Von 5 verdächt. 5 Ty.	Von 5 verdächt. 2 Ty.
Kindborg	0,8	21407500	1842	1:11621	Kr. G.	Sehr viele kleine u. grofse Kolonien; einige verdächtige. Von 10 verdächtigen nur 1 Ty.	Wenige grofse u. kleine Kolonien; einzelne verdächtige. 0 Ty.	20	α	—	Von 10 verdächt. 6 Ty.	Von 10 verdächt. 3 Ty.
						Nach ? Stdn. / Endo	Drigalski	Nach ? Stdn.	Endo			Drigalski
Ficker nach Lubenau	0,8	21407500	1842	1:11621	Kr. G.	26 / Einige Ty.	Ziemlich zahlreiche Ty	39	Zahlreiche Ty.			Zahlreiche Ty.

Tabelle II.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge		Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten		Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
		Stuhlkeime	Typhusbaz.			α	β					
Loeffler	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	Mäfsig viele z. T. gröfsere, z. T. kleinere Kolonien; einige verdächt. Von 10 verdächt. 2 Ty.	Ganz vereinzelte Kolonien. Von 5 verdächtigen Kolon. keine Ty.	20	α	2	Ziemlich zahlreiche verdächtige Kol. Von 10 verdächt. 7 Ty.	Sehr viele verdächtige Kol. Von 10 verdächtigen 7 Ty.
Padlewski	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	Sehr viele ganz kleine u. einige grofse Kolonien; mikroskopisch zahlreiche verdächtige Kolonien. Von 10 abgestochenen Kolonien nur 2 Ty.	Einige Kolonien. Von 5 mikroskopisch verdächtigen 2 Ty.	20	α	2	Von 10 verdächtigen 4 Ty-Kolonien.	Von 10 verdächtigen 6 Ty-Kolonien.
Kindborg	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	Viele kleine und mittelgrofse Kolonien. Von 10 verdächt. Kolonien 0 Ty.	Gegen 50 meist kleine Kolonien. Von 5 verdächt. 0 Ty.	20	α	2	0 Ty	0 Ty.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Stuhlkeime	Typhusbaz.	Verhältnis	Typhusstamm	Nach ? Stdn.	Endo	Drigalski	Nach ? Stdn	Endo	Drigalski
Fickernach Lubenau	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	26	Sehr viele verdächtige Kolonien. Von 10 verdächtigen Kolon. 3 Ty.	Sehr viele verdächtige Kolonien. Von 10 verdächtigen Kolonien 3 Ty.	39	Zahlreiche Ty-Kolonien.	Zahlreiche Ty-Kolonien.

Tabelle I.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge		Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten		Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte ?	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
		Stuhlkeime	Typhusbaz.			α	β					
Loeffler	0,8	21407500	1842	1 : 11621	Kr. G.	Sehr viele kleine u. einige grofse Kolonien; zahlreiche verdächtige. Von 10 abgestochenen Kolonien 2 Ty.	Gegen 200 Kolonien.	20	α	2	Einige Ty.	Zahlr. verdächt.; 3 Ty.
									β	3	—	—
Padlewski	0,8	21407500	1842	1 : 11621	Kr. G.	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend, nur am Rande einzelne Typhusverdächtige erkennbar.		20	α	2	Von 10 verdächt. 6 Ty.	Von 10 verdächt. 4 Ty.
						Von 10 verdächtigen 7 Ty.	Von 5 verdächtigen 4 Ty.		β	2	Von 5 verdächt. 5 Ty.	Von 5 verdächt. 2 Ty.
Kindborg	0,8	21407500	1842	1 : 11621	Kr. G.	Sehr viele kleine u. grofse Kolonien; einige verdächtige. Von 10 verdächtigen nur 1 Ty.	Wenige grofse u. kleine Kolonien; einzelne verdächtige. 0 Ty.	20	α	—	Von 10 verdächt. 6 Ty.	Von 10 verdächt. 3 Ty.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Stuhlkeime	Typhusbaz.	Verhältnis	Typhusstamm	Nach ? Stdn.	Endo	Drigalski	Nach ? Stdn.	Endo	Drigalski
Ficker nach Lubenau	0,8	21407500	1842	1 : 11621	Kr. G.	26	Einige Ty.	Ziemlich zahlreiche Ty	39	Zahlreiche Ty.	Zahlreiche Ty.

Tabelle II.

Nährboden nach:	Gesamtaussaat-menge in ccm	Aussaatmenge: Stuhlkeime	Aussaatmenge: Typhus-baz.	Verhältnis der Typhus-bazillen zu den Stuhl-keimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten: α	Aussehen der Platten: β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Osen	Endo	Drigalski
Loeffler	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	Mäfsig viele z.T. gröfsere, z.T. kleinere Kolonien; einige verdächt. Von 10 verdächt. 2 Ty.	Ganz vereinzelte Kolonien. Von 5 verdächtigen Kolon. keine Ty.	20	α	2	Ziemlich zahlreiche verdächtige Kol. Von 10 verdächt. 7 Ty.	Sehr viele verdächtige Kol. Von 10 verdächtigen 7 Ty.
Padlewski	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	Sehr viele ganz kleine u. einige grofse Kolonien; mikroskopisch zahlreiche verdächtige Kolonien. Von 10 abgestochenen Kolonien nur 2 Ty.	Einige Kolonien. Von 5 mikroskopisch verdächtigen 2 Ty.	20	α	2	Von 10 verdächtigen 4 Ty-Kolonien.	Von 10 verdächtigen 6 Ty-Kolonien.
Kindborg	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	Viele kleine und mittelgrofse Kolonien. Von 10 verdächt. Kolonien 0 Ty.	Gegen 50 meist kleine Kolonien. Von 5 verdächt. 0 Ty.	20	α	2	0 Ty	0 Ty.
						Nach ? Stdn. / Endo	Drigalski	Nach ? Stdn			Endo	Drigalski
Ficker nach Lubenau	1,0	22085000	1080	1 : 20449	Kr. G.	26 / Sehr viele verdächtige Kolonien. Von 10 verdächtigen Kolon. 3 Ty.	Sehr viele verdächtige Kolonien. Von 10 verdächtigen Kolonien 3 Ty.	39			Zahlreiche Ty-Kolonien.	Zahlreiche Ty-Kolonien.

Tabelle III.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge Stuhlkeime	Aussaatmenge Typhusbaz.	Verhältnis derTyphusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten α	Aussehen der Platten β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Osen	Endo	Drigalski
Loeffler	1,2	22922500	660	1 : 34882	Kr. G.	Gegen 200 kleine und mittelgrofse Kolonien. Von 10 verdächtigen Kolonien 0 Ty.	KeineKolonien.	20	α	4	Vereinzelte Ty-Kolonien.	Von 10 verdächtigen Kolonien 5 Ty.
Padlewski	1,2	22922500	660	1 : 34882	Kr. G.	Ziemlich zahlreiche, meist sehr kleine Kolonien. Von 10 mikroskopisch verdächtige 2 Ty.	Ganz vereinzelte Kolonien. Von 5 mikroskopisch verdächtigen 4 Ty.	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
Kindborg	1,2	22922500	660	1 : 34882	Kr. G.	Sehr viele kleine und mittelgrofse Kolonien. Von 10 mikroskopisch verdächtigen Kolonien 2 Ty.	Sehr wenige kleine Kolonien; 0 verdächtige.	20	α	2	Von 10 verdächtigen Kolonien 8 Ty.	Von 10 verdächtigen Kolonien 3 Ty.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Stuhlkeime	Typhusbaz.	Verhältnis	Typhusstamm	Nach ? Stdn.	Endo	Drigalski	Nach ? Stdn.	Endo	Drigalski
Ficker nach Lubenau	1,2	22922500	660	1 : 34882	Kr. G.	26	Von 8 verdächtigen Kolonien 4 Ty.	Von 10 verdächtigen Kolonien 2 Ty.	39	Von 4 vardächtigen Kolonien 4 Ty.	Von 10 verdächtigen Kolonien nur 1 Ty.

Tabelle IV.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge		Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten		Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
		Stuhlkeime	Typhusbaz.			α	β					
Loeffler	1,2	91720000	2156	1 : 42541	Coblenz	Sehr viele kleine u. mittelgrofse Kolonien. Von 10 verdächtigen 7 Ty.	Gegen 100 Kolonien. Von 5 verdächtigen 2 Ty.	20	α	2	Von 6 verdächtigen Kolonien 5 Ty.	Von 8 verdächtigen Kolonien 6 Ty.
Padlewski	1,2	91720000	2156	1 : 42541	Coblenz	Ziemlich dicht stehende, aber sehr kleine Kolonien. Von 10 verdächt. 4 Ty.	Gegen 100 kleine Kolonien. Von 5 verdächtigen 1 Ty.	20	α	2	Von 4 verdächtigen Kolonien 2 Ty.	Von 8 verdächtigen Kolonien 0 Ty.
Kindborg	1,2	91720000	2156	1 : 42541	Coblenz	Sehr viele kleine und einige grofse Kolonien. Von 10 verdächtigen 2 Ty.	Wenige grofse und einige kleine Kolonien. Von 5 verdächt. 1 Ty.	20	α	2	Keine verdächtige Kolonien.	Von 5 verdächtigen Kolonien 3 Ty.
						Nach ? Stdn. / Endo	Drigalski	Nach ? Stdn.	Endo			Drigalski
Ficker nach Lubenau	1,2	91720000	2156	1 : 42541	Coblenz	26 / Von 6 verdächtigen Kolonien 4 Ty.	0 Ty-Kolonien.	39	0 Ty.			0 Ty.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge: Stuhlkeime	Aussaatmenge: Typhusbaz.	Verhältnis der Typhusbasillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten: α	Aussehen der Platten: β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	1,0	49 345 250	982	1 : 50 249	Kr. G.	Ziemlich viele kleine u. mittelgroſse Kolonien. Von 10 verdächtigen 4 Ty.	Gegen 50 Kolonien. Von 5 verdächt. 1 Ty.	20	α	3	0 Ty.	0 Ty.
Padlewski	1,0	49 345 250	982	1 : 50 249	Kr. G.	Sehr viele kleine u. groſse Kolonien. Von 10 verdächtigen 1 Ty.	Gegen 50 Kolonien. Von 5 verdächt. 0 Ty.	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
Kindborg	1,0	49 345 250	982	1 : 50 249	Kr. G.	Sehr viele kleine u. groſse Kolonien. Von 10 verdächtigen 0 Ty.	Gegen 100 Kolonien. Von 5 verdächt. 0 Ty.	20	α	2	Von 2 verdächtigen Kolonien 2 Ty.	Von 6 verdächtigen 2 Ty.
						Nach ? Stdn. — Endo	Drigalski	Nach ? Stdn.	Endo			Drigalski
Fickernach Lubenau	1,0	49 345 250	982	1 : 50 249	Kr. G.	26 — Von 6 verdächtigen Kolonien 5 Ty.	Von 10 verdächtigen 8 Ty.	39	7 Ty.			10 Ty.

Tabelle VI.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge: Stuhlkeime	Aussaatmenge: Typhusbaz.	Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten: α	Aussehen der Platten: β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	1,5	104887500	1760	1 : 59595	Coblenz	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend, nur am Rande einzelne unterscheidbar:		20	α	2	0 Ty.	2 Ty.
						Von 10 mikroskopisch verdächtigen 0 Ty.	0 Ty.		β	2	—	—
Padlewski	1,5	104887500	1760	1 : 59595	Coblenz	Beide Platten sehr dicht bewachsen. Von 4 mikroskopisch verdächtigen 0 Ty.	Von 10 mikroskopisch verdächtigen Kolonien 0 Ty.	20	α β	2 3	0 Ty. 3 Ty.	0 Ty. Von 6 verdächtigen Kolonien 4 Ty.
Kindborg	1,5	104887500	1760	1 : 59595	Coblenz	Sehr viel Kolonien. Von 6 verdächtigen keine Ty.	Sehr wenig Kolonien; keine verdächtige.	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
						Nach ? Stdn. · Endo	Drigalski	Nach ? Stdn.	Endo			Drigalski
Ficker nach Lubenau	1,5	104887500	1760	1 : 59595	Coblenz	26 · 0 Ty.	0 Ty.	39	0 Ty.			Von 3 verdächtigen 1 Ty.

Tabelle VII.

Nährboden nach:	Gesamtaussaat-menge in ccm	Aussaatmenge: Stuhlkeime	Aussaatmenge: Typhus-baz.	Verhältnis der Typhus-bazillen zu den Stuhl-keimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten: α	Aussehen der Platten: β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	1,5	29182500	410	1 : 71176	Kr.G.	Gegen 200 Kolonien; von 6 mikroskopisch verdächtigen 0 Ty.	Keine Kolonien	20	α	3	0 Ty.	Von 5 verdächtigen Kolonien 1 Ty.
Padlewski	1,5	29182500	410	1 : 71176	Kr.G.	Sehr viel kleine Kolonien; von 4 mikroskopisch verdächt. 0 Ty.	Geg. 100 kleine und einige grofse Kolonien; 0 verd.	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
Kindborg	1,5	29182500	410	1 : 71176	Kr.G.	Gegen 300 kleine und mittelgrofse Kolonien; von 3 verdächtigen 0 Ty.	Nur 9 Kolonien; 0 Ty.	20	α	2	Von 3 verdächtigen Kolonien 2 Ty.	Von 5 verdächtigen 4 Ty.
						Nach ? Std. / Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo			Drigalski
Ficker nach Lubenau	1,5	29182500	410	1 : 71176	Kr.G.	26 / 0 Ty.	0 Ty.	39	2 Ty.			4 Ty.

Tabelle VIII.

Nährboden nach:	Gesamtaussaat-menge in ccm	Aussaatmenge: Stuhlkeime	Aussaatmenge: Typhus-baz.	Verhältnis der Typhus-bazillen zu den Stuhl-keimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten: α	Aussehen der Platten: β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	2,0	70350000	824	1 : 85375	Co-blenz	Sehr viel kleine und grofse Kolonien; von 10 verdächt. 0 Ty.	Gegen 100 Kolonien; 0 Ty	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
Padlewsky	2,0	70350000	824	1 : 85375	Co-blenz	Sehr dicht bewachsen; 0 Ty.	Sehr viel Kolonien; 0 Ty	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
Kindborg	2,0	70350000	824	1 : 85375	Co-blenz	Ziemlich dichtstehende Kolonien; 0 Ty.	Gegen 100 Kolonien; 0 Ty.	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
						Nach ? Std. / Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo			Drigalski
Ficker nach Lubenau	2,0	70350000	824	1 : 85375	Co-blenz	26 / 0 Ty.	2 Ty.	39	0 Ty.			1 Ty.

Tabelle IX.

Nährboden nach:	Gesamtaussaat menge in ccm	Aussaatmenge Stuhlkeime	Aussaatmenge Typhus-baz.	Verhältnis der Typhus-bazillen zu den Stuhl-keimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten α	Aussehen der Platten β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	2,0	82270000	904	1 : 91006	Co-blenz	Sehr dicht be-wachsen; von 10 mikroskop. verdächt. Kolo-nien 1 Ty.	Gegen 200 Ko-lonien; 0 Ty.	20	α	2	2 Ty.	Von 4 ver-dächtigen Kolonien 3 Ty.
Padlewski	2,0	82270000	904	1 : 91006	Co-blenz	Beide Platten sehr dicht bewach-sen; keine verdächtige Kolonie		20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
Kindborg	2,0	82270000	904	1 : 91006	Co-blenz	Sehr dicht be-wachsen: 0 Ty.	Ganz verein-zelte kleine Kolonien; keine ver-dächtige	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.

Nährboden nach:	Gesamtaussaat menge in ccm	Stuhlkeime	Typhus-baz.	Verhältnis	Typhusstamm	Nach ? Std.	Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo	Drigaski
Ficker nach Lubenau	2,0	82270000	904	1 : 91006	Co-blenz	26	0 Ty.	0 Ty.	39	0 Ty.	0 Ty.

Tabelle X.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge Stuhlkeime	Aussaatmenge Typhusbez.	Verhältnis derTyphusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten α	Aussehen der Platten β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	2,0	107 075 000	1060	1:101014	Coblenz	Sehr dicht bewachsen; 0 Ty.	Sehr viel kleine u. grofse Kolonien; von 10 mikroskopisch verdächtigen 0 Ty.	20	α	2	0 Ty.	1 Ty.
									β	2	0 Ty.	3 Ty.
Padlewski	2,0	107 075 000	1060	1:101014	Coblenz	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend; nur am Rand einzelne unterscheidbar.		20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
						0 Ty.	0 Ty.		β	2	0 Ty.	0 Ty.
Kindborg	2,0	107 075 000	1060	1:101014	Coblenz	Sehr dicht bewachsen; 0 Ty.	Gegen 200 Kolonien; 0 Ty.	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
						Nach ? Std. / Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo			Drigalski
Ficker nach Lubenau	2,0	107 075 000	1060	1:101014	Coblenz	26 / 0 Ty.	1 Ty.	39	0 Ty.			2 Ty.

Tabelle XI.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge		Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten		Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
		Stuhlkeime	Typhusbaz.			α	β					
Loeffler	2,0	216 445 750	1324	1 : 163 479	Kr-G.	Sehr dicht bewachsen	Geg. 200 kleine u. groſse Kolonien; von 10 mikroskopisch verdächtigen 0 Ty.	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
									β	3	2 Ty.	0 Ty.
						Nach ? Std. / Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo			Drigalski
Ficker n. Lubenau	2,0	216 445 750	1324	1 : 163 479	Kr.G.	26 / 0 Ty.	0 Ty.	—	0 Ty.			0 Ty.

Tabelle XII.

Nährboden nach:	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge		Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten		Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte?	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
		Stuhlkeime	Typhusbaz.			α	β					
Loeffler	2,0	216 445 750	662	1 : 326 957	Kr.G.	Beide Platten sehr dicht bewachsen		20	α	2	0 Ty.	Von 2 verdächt. 1 Ty.
									β	2	0 Ty.	0 Ty.
						Nach ? Std. / Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo			Drigalski
Ficker n. Lubenau	2,0	216 445 750	662	1 : 326 957	Kr.G.	26 / 0 Ty.	Von 6 verdächtigen 0 Ty.	39	0 Ty.			Von 10 verdächt. Kolon. nur 1 Ty

Tabelle XIII.

Nährboden nach:	Gesamtaussaat-menge in ccm	Aussaatmenge Stuhlkeime	Aussaatmenge Typhus-baz.	Verhältnis derTyphus-bazillen zu den Stuhl-keimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten α	Aussehen der Platten β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	2,0	148 455 750	362	1:410097	Kr.G.	Sehr viele kleine u. einige grofse Kolonien; von 10 verdächtigen 0 Ty.	Gegen 100 Kolonien	20	α	2	0 Ty.	0 Ty.
						Nach ? Std. — Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo			Drigalski
Ficker n. Lubenau	2,0	148 455 750	362	1:410097	Kr.G.	26 — 0 Ty.	0 Ty.	39	0 Ty.			0 Ty.

Tabelle XIV.

Nährboden nach:	Gesamtaussaat-menge in ccm	Aussaatmenge Stuhlkeime	Aussaatmenge Typhus-baz.	Verhältnis derTyphus-bazillen zu den Stuhl-keimen	Typhusstamm	Aussehen der Platten α	Aussehen der Platten β	Nach ? Stunden	Abgeschw. von Platte	Zahl der Ösen	Endo	Drigalski
Loeffler	3,0	400 232 000	540	1:745037	Kr.G.	Beide Platten sehr dicht bewachsen		20	α β	2 2	0 Ty.	0 Ty.
						Nach ? Std. — Endo	Drigalski	Nach ? Std.	Endo			Drigalski
Ficker n. Lubenau	3,0	400 232 000	540	1:745037	Kr.G.	26 — 0 Ty.	0 Ty.	39	0 Ty.			Von 8 verdächt. Kolon. 1 Ty.

In dieser Hinsicht erweist sich daher der Nährboden von Padlewski als besonders vorteilhaft, da er die Möglichkeit bietet, die Typhusbazillen in den Fäzes noch bei einer Verhältniszahl = 1: 50000 nachzuweisen. Leider ist die Unterscheidung der Typhuskolonien auf diesem Nährboden weitaus nicht so leicht, wie Padlewski behauptet. Der Unterschied in der Färbung der Kolonien, der, wie ich mich zu überzeugen die Gelegenheit hatte, beim Verimpfen von Reinkulturen von Typhus und Koli sehr deutlich ist, verschwindet beinahe gänzlich beim Aussäen von Fäzes. Hier wächst auf den Malachitgrünplatten aufser dem B. coli noch eine ganze Reihe anderer Mikroorganismen (hauptsächlich sind das bewegliche und alkalibildende Arten), die, gleich den Typhusbazillen, vollständig farblose Kolonien bilden. Noch mehr, die grüne Färbung der Kolikolonien ist nicht immer deutlich ausgesprochen (wie ich mich durch Versuche überzeugen konnte, wechselt die Intensität der Färbung je nach dem Stamm). In einigen Fällen, besonders bei starkem Wachstum, bleibt die ganze Platte farblos, ohne dafs man unter gewachsenen Kolonien eine Typhuskolonie nachweisen kann. Eine weit geringere Bedeutung hat das makroskopische Aussehen und der mikroskopische Bau der Kolonien. Ich war mehrmals in der Lage, Kolonien zu isolieren, welche sämtliche Eigenschaften, die nach Padlewski die Typhuskolonien charakterisieren, besasen (goldgelbliche glänzende Farbe, Durchsichtigkeit, bei schwacher Vergröfserung schwach gekörnte Struktur, ungleiche zackige Ränder, mit den dazu parallel verlaufenden zarten Linien, die auf eine geschichtete Struktur der Kolonie hinzuweisen scheinen) und bei nachträglicher Untersuchung sich doch als Kolikolonien erwiesen. Umgekehrt konnten wiederholt Kolonien, die mikroskopisch gar nicht wie die Typhuskolonien aussahen, bei weiterer Nachprüfung als solche erkannt werden. Unter aller Merkmalen, die Thyphuskolonien kennzeichnen, ist es nicht möglich, eins herauszufinden, das diesen stets zukommt und bei Kolonien anderer Bakterien nicht auftritt. Selbst die Gesamtheit aller charakteristischen Eigenschaften gibt nicht immer die Gewifsheit, dafs kein Fehler vorliegt. Auf Grund meiner Untersuch-

ungen kann ich mich der Meinung von Padlewski, das Erkennen der Typhuskolonien auf diesem Nährboden wäre viel leichter, als auf dem Drigalski- oder Endoagar nicht anschließen. Wenn auch die letzteren Nährböden einen größeren Prozentsatz Fehler besonders bei Anfängern geben, so sind doch die charakteristischen Merkmale der Kolonien von Typhus und Koli auf diesen Nährböden konstanter und deutlicher ausgesprochen. Ihre Unterscheidung ist somit hier viel leichter. Insbesondere bezieht sich das Gesagte auf den Endonährboden. Hingegen besitzt der Padlewskische Nährboden von Drigalski und Endo den wichtigen Vorteil, daß er das Wachstum von B. coli stark und das von B. typhi nur verhältnismäßig wenig schädigt und somit die Diagnose wesentlich erleichtert. Diesem Umstande ist zu verdanken, daß es mittels dieses Nährbodens Typhusbazillen noch unter so ungünstigen Bedingungen (bei Verhältniszahlen von 1:40000 bis 1:50000) nachzuweisen gelingt, unter welchen die Anwendung der Nährböden von Drigalski und Endo unmöglich Erfolg haben könnte. Bei noch ungünstigeren Verhältniszahlen ergibt das Verfahren von Padlewski selbst bei Anwendung der Abschwemmungsmethode negative Resultate, während der Löfflersche Nährboden fast gleicher Zusammensetzung den Nachweis von Typhusbazillen noch bei einem Verhältnis von 1 : 100000 und sogar 1 : 300000 gestattet. Die Erklärung für diese Tatsache muß man in den schwächer hemmenden Eigenschaften des Padlewskischen Nährbodens suchen. Die Platten mit Padlewskis Agar waren trotz stärkerer Konzentration des Malachitgrüns (im Vergleich mit den Löfflerschen Nährboden-Grünplatten) bei genau gleicher Aussaat viel dichter bewachsen, wie die Platten mit Löfflerschem Agar. Diese Tatsache hängt höchstwahrscheinlich mit den chemischen Umwandlungen des Malachitgrüns unter der Einwirkung von $Na_2 So_3$ zusammen.

Nicht so zuverlässig wie der Nährboden von Padlewski, was die Unterscheidung der Koli- und Typhuskolonien anbetrifft, sind die Nährböden von Kindborg und der Gallegrünagar von Löffler. Meiner Ansicht nach ist das Erkennen von Typhuskolonien auf dem Kindborgschen Nährboden in den ersten

unmöglich. Selbst beim Verimpfen von Reinkulturen ist der Unterschied zwischen Typhus und Koli, namentlich während der ersten 18—24 Stunden, nicht scharf ausgesprochen: die Typhuskolonien sind lange nicht in allen Fällen ganz farblos, andererseits hebt sich die blasse Farbe der Kolikolonien von dem allgemeinen purpurroten Grunde des Nährbodens ab; weder makroskopisch noch mikroskopisch läfst sich ein Unterschied zwischen ihnen nachweisen. Beim Aussäen von Typhusfäzes ist es aufserordentlich schwer, eine Typhuskolonie unter anderen, in grofser Zahl auf dem Kindborg-Nährboden wachsenden Bakterien, trotz einer stärkeren Konzentration des Farbstoffes (fast 5 mal stärker als in den Untersuchungen von Jorns mit derselben Sorte Malachitgrün), zu unterscheiden, und der Fehler wird hier fast zur Regel. Andererseits ist die hemmende Kraft dieses Nährbodens, wahrscheinlich dank dem bedeutenden Peptongehalt und infolge der alkalischen Reaktion, — verhältnismäfsig gering. So kann man die ziemlich schlechten Resultate, die man auch bei der Anwendung der Abschwemmungsmethode erhält, erklären.

Der Gallegrünagar von Löffler eignet sich für die Unterscheidung der Typhuskolonien nicht viel besser, als der frühere Löfflersche Agar, auf dem nach den Angaben der meisten Forscher (Novack, Neumann, Kiralyfi u. a.) das Erkennen der Typhuskolonien unmöglich ist. Selbst wenn es in einer Anzahl Fälle gelingt, die Typhuskolonien von den Grünplatten direkt zu isolieren, so mufs man doch gestehen, dafs hier der Zufall eine grofse Rolle spielt, da die charakteristischen Eigenschaften, die Löffler den Typhuskolonien auf dem Gallenagar zuschreibt, lange nicht konstant sind und sich überdies nicht selten auch bei den Kolonien anderer Bakterien finden. Dagegen gibt der Löfflersche Agar bei Anwendung der Abschwemmungsmethode und einer nachträglichen Überimpfung auf die Differenzierungsnährböden sehr gute Resultate und gestattet, die Typhusbazillen noch bei einer Verhältniszahl = 1 : 300000 aufzufinden (Versuch Nr. 12).

Auch unter diesen Bedingungen kann man die Resultate nicht als völlig gesichert betrachten: so in dem Versuch Nr. 5, wo das Vorhandensein von Typhuskolonien unter anderen nicht

zahlreich gewachsenen Kolonien feststand (von 10 abgestochenen Kolonien erwiesen sich 4 als Typhus), gelang es nicht, bei nachträglicher Abschwemmung weder auf Drigalski- noch auf Endoagar Typhuskolonien zu erhalten.

Ein analoges Verhalten zeigen die Versuche 3 und 5 mit dem Padlewskischen Nährboden. Dies alles beweist, dafs die Abschwemmungsmethode nicht als unanfechtbar betrachtet werden kann. Die Annahme von Lentz und Tietz, dafs unter diefen Bedingungen die Kolikolonien fast unverletzt bleiben, bestätigt sich in der Praxis nicht in allen Fällen. Ganz im Gegenteil, wie schon Neumann richtig bemerkte, erscheinen zuerst die grofsen, saftigen, erhobenen Kolikolonien und dann erst die sandkorngrofsen Typhuskolonien. Überträgt man daher aus der ganzen grofsen Menge der Flüssigkeit nur einige Ösen auf den Drigalski- oder Endonährboden, so müssen die Aussichten, Typhuskolonien zu erhalten, bei ihrem seltenen Vorkommen auf den Grünplatten, verhältnismäfsig gering ausfallen. Diese Unvollkommenheit der Methode erklärt, warum, während in einem Falle der Nachweis von Typhusbazillen noch bei einer Verhältniszahl = 1:300000 (Versuch Nr. 12) möglich war, ein anderes Mal bei einem Verhältnis von 1:80000 die Methode gänzlich versagte. Dieselbe Erscheinung finden wir bei den Untersuchungen von Neumann, dem es einmal gelang, die Typhusbazillen bei einem Verhältnis von 1 : 75000 nachzuweisen, während ein anderes Mal bei einem Verhältnis = 1:9000 der Versuch negativ ausfiel.

Was die Koffeinanreicherungsmethode betrifft, so müssen wir hinsichtlich ihrer Genauigkeit die erste Stelle zuweisen: der Prozentsatz der positiven Befunde war bei dieser Methode am höchsten, und die Grenze, wo man noch Typhusbazillen nachweisen konnte, war hier am weitesten gezogen (1 Typhuskolonie auf 745000 Stuhlkeime). Leider hat die Koffeinanreicherungsmethode neben diesen Vorteilen bedeutende Mängel. Vor allem ist die Ausführung des Koffeinverfahrens, wegen des wiederholten Zusetzens der Anreicherungsflüssigkeit alle 13 Stunden, ziemlich beschwerlich, da man diese Manipulation nur entweder früh morgens oder spät abends machen kann. Aufserdem nimmt dieses Verfahren weit

mehr Zeit in Anspruch, als die Lentz-Tietzsche Methode und verzögert das Resultat um 15—20 Stunden. Allerdings gelingt es in den meisten Fällen, die Typhuskolonien schon nach einer 26stündigen Bebrütung der Anreicherungsflüssigkeit nachzuweisen, doch trifft dies leider nicht immer zu, und es kommt vor, dafs selbst bei verhältnismäfsig geringer Zahl der Fäzesbakterien die Typhusbazillen erst nach einem zweiten Zusatz der Anreicherungsflüssigkeit und einer 39stündigen Bebrütung (Versuch Nr. 6) nachgewiesen werden können. Dagegen erfolgt ein positives Resultat in einzelnen Fällen (Versuch Nr. 4) erst nach einer 26stündigen Bebrütung, während nach Verlauf von 39 Stunden keine Typhusbazillen mehr gefunden werden können, wohl deshalb, weil in dieser Zeit die Fäzeskeime die Typhusbazillen bereits stark überwuchert haben. Schliefslich ist als ein Mangel dieses Verfahrens zu erwähnen — die Unsicherheit der Resultate: manchmal ist man imstande die Typhusbazillen noch bei einer Verhältniszahl von 1:745000 nachzuweisen, während in anderen Fällen sich bei Verhältniszahlen von 1:160000 und 1:91000 negative Resultate ergaben. Das Verfahren von Lubenau erscheint daher nicht immer ganz genau und hängt von Zufälligkeiten ab; es ist ja nicht möglich, die Unsicherheiten wie die angeführten durch die Verschiedenheiten der Versuchsbedingungen zu erklären: bei allen von mir ausgeführten Versuchen waren die Bedingungen die gleichen. Dies Verhalten hat nichts Wunderbares an sich. Auch die Fäzeskeime vermehren sich unter diesen Bedingungen, wie die Untersuchungen von Lubenau zeigten und wie ich mich auch wiederholt überzeugt habe, weiter, wenn auch bedeutend schwächer als die Typhusbazillen. Bei einer reichlichen Aussaat von Fäzeskeimen und verhältnismäfsig geringem Gehalt an Typhusbazillen bleibt ihr Zahlenverhältnis dauernd ungünstig. Entnimmt man der Anreicherungsflüssigkeit nur einige Ösen, so läuft man stets Gefahr, auf dem Drigalski- oder Endoagar nur wenige Kolonien zu erhalten, die dann infolge des dichten Wachstums anderer Bakterien nicht nachgewiesen werden können. Der glückliche Gedanke Lubenaus das Absetzen der Stuhlkeime durch Eingiefsen der Anreicherungsflüssigkeit in einen hohen,

schmalen Zylinder zu befördern und durch die Entnahme der zu impfenden Flüssigkeit aus den oberen Schichten die Möglichkeit, Typhusbazillen nachzuweisen, zu erhöhen, begegnet in der Praxis grofsen Schwierigkeiten, da die meisten gegen Koffein widerstandsfähigen Bakterien gerade bewegliche Formen sind und umgekehrt die Beweglichkeit der Typhusbazillen durch die Züchtung auf koffeinhaltigem Nährboden leidet.

Übrigens spielt diese Unsicherheit des Verfahrens nur bei sehr keimreichen Bakteriengemischen und geringem Gehalt an Typhusbazillen eine Rolle. Für praktische Zwecke wäre eine Vereinfachung der komplizierten und beschwerlichen Technik des Koffeinanreicherungsverfahrens, die eine weitgehende Verbreitung dieser sichersten aller Methoden verhindert, äufserst wünschenswert.

Aufser den bereits besprochenen Versuchen mit künstlichen Typhusfäzes habe ich Versuche mit Reinkulturen angestellt, um die hemmenden Eigenschaften einiger Nährböden den Typhus- und Kolibakterien gegenüber zu vergleichen. Dies erschien um so wichtiger, als angesichts der Tatsache, dafs, wie schon erwähnt, bei gleicher Aussaat die Padlewskischen Platten viel dichter ausfielen, als die Platten mit dem Löfflerschen Agar, trotz einer viel stärkeren Konzentration des Malachitgrüns bei dem Nährboden von Padlewski, bei fast gleicher Zusammensetzung beider Nährböden. — Nach dieser Seite hin habe ich aufser den Nährböden von Löffler und Padlewski die Nährböden von Gaethgens[23]) (Endoagar + Koffein), Reichschauer (Koffeinkristallviolettagar) und von Leuchs[24]) untersucht. Als Versuche, das Koffeinanreicherungsverfahren zu vereinfachen, verdienen alle diese Nährböden besonderes Interesse.

Bei der Herstellung und Bemessung der Reaktion des Nährbodens habe ich stets die Vorschriften der Verfasser genau befolgt; für den Leuchsschen Nährboden (Koffein mit Glyzerinphosphorsäurenatron) wurde neben der Lackmusneutralbouillon die Fickersche Bouillon verwendet. Die Versuchsanordnung war bei festen Nährböden im wesentlichen dieselbe wie bei Novack, bei dem Nährboden von Leuchs wie bei Ficker.

Bei den ersteren wurden von 18—24 Stunden alten Bouillonkulturen von Typhus (Stamm Kr. G. oder Coblenz) und Koli (Stamm B) mittels Tropfgläser Verdünnungen mit steriler indifferenter Aufschwemmungsflüssigkeit hergestellt und mit gleicher Tropfenzahl je zwei Schalen (9 cm im Durchmesser) mit gewöhnlichem Agar und dem zu untersuchenden Nährboden beschickt. Aus dem Vergleich der Zahl der ausgewachsenen Kolonien wurde darauf das Verhältnis von Aussaat zur Ernte (in %) bestimmt. Bei den Versuchen mit dem Leuchsschen Nährboden wurden die Typhus- und Koliverdünnungen in 20 ccm, der zu untersuchenden Leuchsschen Bouillon hineingebracht; nach 24stündiger Bebrütung sind, ebenfalls mittels Tropfgläser, Verdünnungen hergestellt und die Anzahl der Bakterien pro 1 ccm Nährboden bestimmt worden. Zu Beginn des Versuches wurden gleichzeitig mit dem Eingiefsen der Typhus- und Koliverdünnungen in die Bouillon auch Mischplatten zwecks Keimzahlbestimmung angelegt.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in folgender Tabelle zusammengestellt. Sie enthält Mittelwerte aus mehreren gleichartigen Bestimmungen.

Nährboden	Typhusstamm Kr. G.					Kolistamm B.				
	Aussaat	Ernte				Aussaat	Ernte			
		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%
Loeffler	2518	204	8	244	9	7668	96	1,2	107	1,4
Padlewski . . .	2518	1016	40	1604	63	7668	632	8	696	9
Padlewski + 3‰ Koffein . . .	2518	302	12	818	32	7668	74	0,9	77	1,0
Gaethgens . . .	2518	1830	72	2030	80	7668	874	11	937	12
Reichschauer . .	2518	2030	80	2404	95	7668	1492	19	1624	21
Leuchs (auf 1 ccm berechnet) . .	12500	26350140	—	—	—	8420	5759962	—	—	—

Nährboden	Typhusstamm Coblenz.					Kolistamm B.				
	Aussaat	Ernte				Aussaat	Ernte			
		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%
Loeffler	3834	564	14,7	809	21	4574	27	0,6	46	1
Padlewski . . ,	3834	1542	37	1852	48	4574	219	4,8	256	5,5
Padlewski + 3‰ Koffein . . .	3834	896	23	1012	26	4574	16	0,34	28	0,5
Gaethgens . . .	3834	2756	71	2791	71	4574	439	9,6	510	10
Reichschauer - .	3834	3084	80	3624	94	4574	918	20	1284	27
Leuchs (auf 1 ccm berechnet) . .	19200	180071900	—	—	—	28754	98236475	—	—	—

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist die hemmende Wirkung des Malachitgrüns gegenüber den Typhusbazillen in dem Gallegrünagar bedeutend stärker, als in dem früheren Löfflerschen Agar mit Malachitgrün Nr. 120. Während bei dem letzteren, wie die Tabelle von Döbert angibt, die Ernte bis zu 82% der Aussaat ausmacht, beträgt sie hier, selbst bei frisch isolierten und folglich besonders resistenten Stämmen, nicht mehr als 14—20%. In dieser Hinsicht nähert sich mithin der Löfflersche Agar dem Extraktagar von Novack, mit demselben Präparat von Malachitgrün, jedoch bei einer zwei- bis viermal so starken Konzentration. Diese Ähnlichkeit der Wirkung trotz großer Differenz in der Konzentration des Malachitgrüns läßt sich am besten durch Anwesenheit von Galle erklären, die das Wachstum der Typhusbazillen fördert. Auch auf das B. coli scheint der Gallegrünagar stärker bakterizid zu wirken, als der frühere Löfflersche Agar. Bei meinen Versuchen entwickelten sich die Kolibakterien auf diesem Agar entweder gar nicht oder nur ganz schwach (Maximum 1,9%), während bei den Versuchen von Doebert der Prozentsatz der ausgewachsenen Kolikolonien bis zu 42% betrug. Es ist schwer anzunehmen, daß ein so starker Unterschied von der Eigentümlichkeit des Stammes allein abhängt. Zu den günstigen Eigenschaften des neuen Löfflerschen Agars gehört die bedeutend größere Stabilität der Wirkung im Vergleich mit dem früheren Agar, bei dem die Resultate, wie sich aus den Tabellen von Doebert ergibt, selbst bei einem und demselben Stamme in ziemlich weiten Grenzen schwanken. Weniger vorteilhafte Resultate erhält man mit dem Nährboden von Padlewski. Der Prozentsatz der ausgewachsenen Typhuskolonien ist hier zwar bedeutend größer (im Durchschnitt 40%), dafür wachsen aber auch die Kolibakterien viel besser (6—10%). Daß die hemmende Kraft hier, trotz der stärkeren Konzentration des Malachitgrüns, schwächer ist als bei dem Löfflerschen Nährboden, ist schwer durch die Zusammensetzung des Nährbodens oder durch seine Reaktion allein zu erklären, denn in dieser Hinsicht ist ein wesentlicher Unterschied nicht vorhanden. Es bleibt nur die Annahme übrig,

dafs die bakterizide Kraft des Malachitgrüns infolge der reduzierenden Wirkung des $Na_2 SO_3$ abnimmt. Diese Annahme wird zum Teil durch folgenden Versuch bestätigt. Eine vergleichende Untersuchung des Nährbodens von Padlewski und eines Nährbodens von derselben Zusammensetzung und Reaktion, jedoch ohne $Na_2 SO_3$ ergab eine viel stärkere hemmende Wirkung des letzteren. So betrug im ersteren Falle der Prozentsatz der ausgewachsenen Typhusbazillen 34, der Kolikolonien 6,3; im letzteren Falle aber 21 und 1,9.

Hierdurch erklärt sich auch der Mifserfolg meines Versuches, Malachitgrün mit dem Nährboden von Endo zu kombinieren: unter diesen Bedingungen verschwindet nämlich die hemmende Wirkung des Malachitgrüns beinahe gänzlich, und die Kolibakterien wachsen zu einem bedeutenden Prozentsatze aus. Erfolgreicher war der Versuch, die hemmende Wirkung des Padlewskischen Nährbodens durch einen Zusatz von Koffein (3‰) zu erhöhen. Die Ergebnisse sind günstiger als die mit dem Löfflerschen Nährboden erhaltenen: die Typhusbazillen wachsen auf solchem Nährboden sehr stark, während das Wachstum der Kolibakterien fast völlig gehemmt wird. Die hemmende Wirkung anderer Nährböden gegenüber dem B. coli, unter denen der Nährboden von Gaethgens, der die Vorteile des Endonährbodens mit der hemmenden Wirkung des Koffeins in sich vereinigt, besonderes Interesse verdient, ist verhältnismäfsig gering. Beachtet man, dafs die Anwendung der Nährböden von Leuchs und Reichschauer für die Untersuchungen der Typhusfäzes gröfsere Schwierigkeiten als das gewöhnliche Plattenverfahren nach Drigalski und Endo darbietet, so wird klar sein, dafs diese Nährböden keine besonderen Vorteile bieten. Die Kombination von Endoagar und Koffein mufs dagegen, trotz ihrer verhältnismäfsig geringen hemmenden Wirkung (die nichtsdestoweniger die hemmende Wirkung des Nährbodens von Conradi-Drigalski übertrifft), als sehr zweckmäfsig angesehen werden. Sie mufs den einfachen Conradi-Drigalskischen Agarplatten vorgezogen werden.

Zusammenfassung.

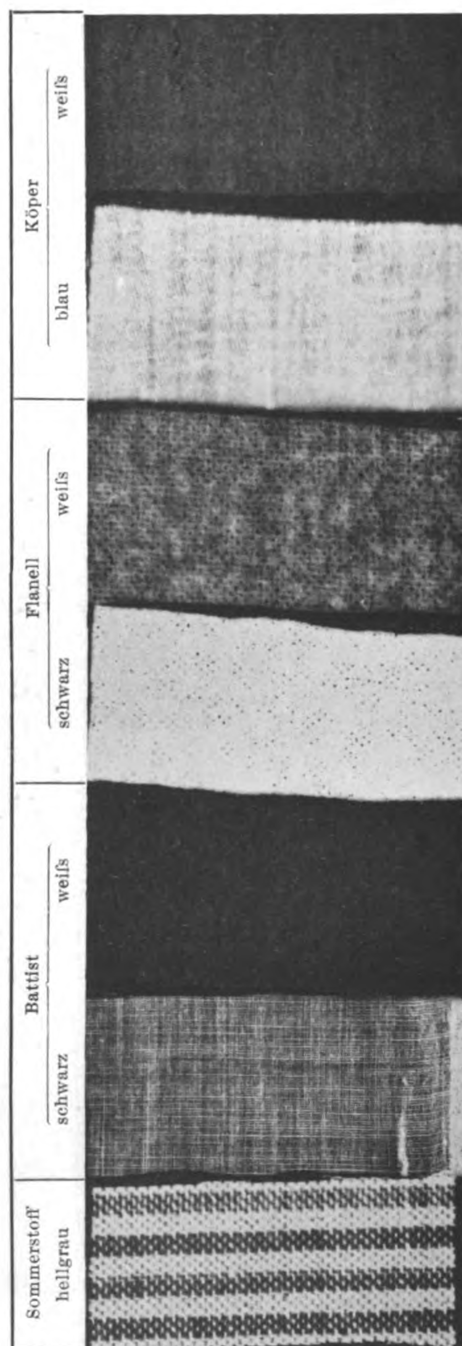
1. Das Koffeinanreicherungsverfahren Ficker-Lubenau ist die sicherste Methode für den Nachweis der Typhusbazillen in den Fäzes.
2. Diese Methode in ihrer jetzigen Gestalt ist indes infolge ihrer Kompliziertheit für praktische Zwecke nicht gut geeignet.
3. In dieser Hinsicht erscheinen die einfachen und leicht auszuführenden Methoden von Padlewski und Gaethgens als besonders vorteilhaft. Sie stehen allerdings, was Genauigkeit anbetrifft, der Koffeinanreicherungsmethode bedeutend nach.
4. Das Gallegrünagar von Löffler gibt sehr gute Resultate nur bei gleichzeitiger Anwendung der Abschwemmungsmethode nach Lentz-Tietz, da die Unterscheidung der Typhuskolonien auf diesem Nährboden mit Schwierigkeiten verbunden ist.
5. Der Nährboden von Kindborg steht, was praktische Bedeutung anbetrifft, den erwähnten nach, da bei ihm das Erkennen der Typhuskolonien schwierig und die hemmende Wirkung nicht scharf genug ausgesprochen ist.

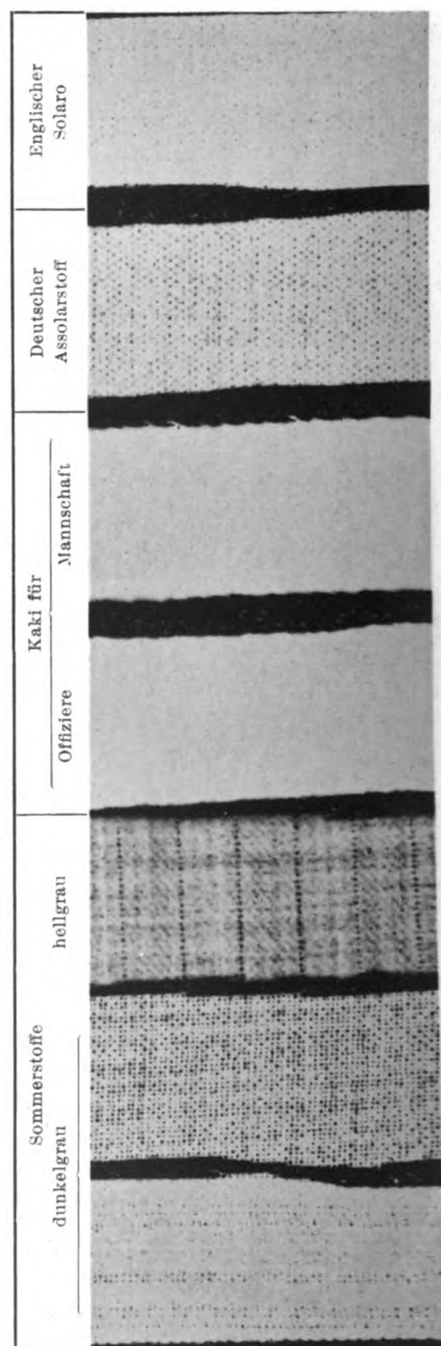
Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Rubner spreche ich für die Erlaubnis, im Institut zu arbeiten, sowie Herrn Prof. Dr. Ficker für die Anregung zu dieser Arbeit und das meinen Versuchen gezeigte Interesse meinen ergebensten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

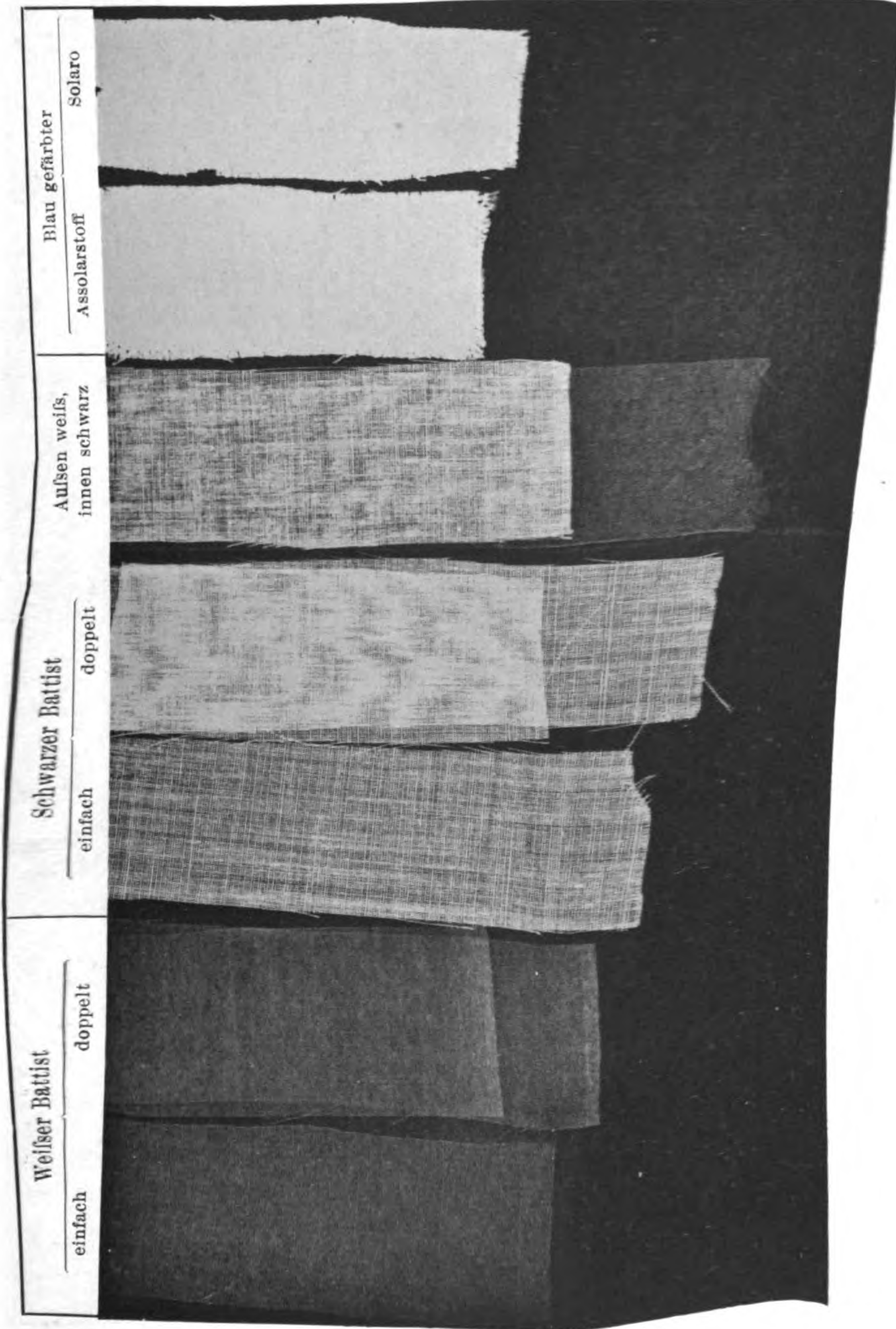
1. Roth, Versuche über die Einwirkung des Trimethylxanthins auf das Bacterium typhi und coli. Hygien. Rundschau 1903, Nr. 13, S. 489 und Inaug.-Diss. Berlin 1904.
2. Loeffler, Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 36, Vereinsbeilage.
3. Leuchs, Über Malachitgrünnährböden. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 53.
4. Vial, Über Verwendbarkeit chemisch reiner Malachitgrünpräparate als Nährbodenzusatz bei der Untersuchung von Typhusstühlen. Hygien. Rundschau 1907, Nr. 12.

5. Jorns, Über die Brauchbarkeit des Malachitgrünnähragars zum Nachweise von Typhusbazillen. Hygien. Rundschau 1904, Nr. 15.
6. Novack, Über die Grenzen der Verwendbarkeit des Malachitgrünagars zum Nachweis der Typhusbazillen im Stuhle. Arch. f. Hygiene, Bd. 54.
7. Furth, Über den Wert des Leuchsschen Malachitgrünagars zum Nachweis von Typhus und Paratyphusbazillen. Zentralblatt f. Bakter., 1908, Bd. 46.
8. Lentz u. Tietz, Weitere Mitteilungen über die Anreicherungsmethode für Typhus und Paratyphusbazillen. Klin. Jahrb., 1905, Bd. 14.
9. Peabody u. Pratt, Über den Wert von Malachitgrünnährböden zur Differenzierung von Typhus- und Kolibazillen. Zentralbl. f. Bakteriol., 1908, Bd. 45, S. 550.
10. Loeffler, Der kulturelle Nachweis der Typhusbazillen in Fäzes etc. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 8.
11. Derselbe, Zum Nachweis und zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 39.
12. Doebert, Wachstum von Typhus und Kolireinkulturen auf verschiedenen Malachitgrünnährböden. Arch. f. Hyg., Bd. 59, S. 370.
13. Klinger, Über neuere Methoden zum Nachweis des Typhusbazillus in den Darmentleerungen. Arbeit. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1906, Bd. 24, S. 35.
14. Neumann, Über die Untersuchung von Typhusstühlen mittels Malachitgrünnährböden. Arch. f. Hyg., Bd. 60, S. 1.
15. Kiralyfi, Über den Wert der Malachitgrünnährböden zur Differenzierung der Typhus- und Kolibazillen. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I Orig. Bd. 42, S. 276.
16. Reichschauer, Über den Nachweis von Typhusbazillen in den Darmentleerungen mit Verwendung der neueren Untersuchungsmethoden. Zentralbl. f. Bakt., 1905, Bd. 39, S. 116.
17. Padlewski, Über neue Anwendungsmethode des Malachitgrünagars zum Nachweis von Bazillen der Typhusgruppe. Russki Wratsch 1908, Nr. 12, und Zentralbl. f. Bakt., 1908, Bd. 47, H. 4.
18. Kindborg, Über eine neue Farbenreaktion zur Erkennung des Typhusbazillus und verwandter Arten im Plattenausstrich. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I Orig. Bd. 46, H. 6, 1908.
19. Ficker u. Hoffmann, Weiteres über den Nachweis von Typhusbazillen. Arch. f. Hyg., Bd. 49.
20. Lubenau, Das Koffeinanreicherungsverfahren zum Typhusnachweis im Stuhl. Arch. f. Hygiene, Bd. 61.
21. Friedel, Zeitschr. f. Medizinalbeamt. 1905.
22. Courmont et Lacomme, Journ. de physiologie et de pathol. générale, 1904, Nr. 2.
23. Gaethgens, Über die Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Endoschen Fuchsinagars durch den Zusatz von Koffein. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 39, S. 639.
24. Leuchs, Untersuchungen über elektive Züchtung des Typhusbazillus.





Stoffphotogramme (Glühlicht); Expos. 10 Sekunden.



Weißer und schwarzer Battist in verschiedener Schichtung, Solaro und Assolarstoff blau gefärbt.
Expos. 5 Sekunden.

Verlag von R. Oldenbourg, München u. Berlin.

Über die hämotoxischen Stoffe der Organe.

Von
Privatdozent Dr. Ulrich Friedemann,
Assistent am Institut.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Rubner.)

Die Lehre von der Entstehung einzelner Krankheiten durch Autointoxikation hat in der Medizin eine sehr wechselnde Rolle gespielt. Unverkennbar aber ist, dafs sich auf Grund der Errungenschaften der Immunitätslehre und im besondern der Cytotoxinforschung, das Interesse diesen Fragen wieder mehr zugewandt hat. Da die chemischen Verfahren den hier zu vermutenden komplizierten Substanzen gegenüber vorläufig vollständig versagen, so war man in der Tat berechtigt, an eine Methode grofse Hoffnungen zu knüpfen, die, wie die biologische, auch ohne die Kenntnis der chemischen Natur eines Stoffes diesen in seinen biologischen Eigenschaften scharf zu charakterisieren und quantitativ zu bestimmen gestattet. Besonders auf dem Gebiet der Bluterkrankungen sind Versuche zur Auffindung von Giftstoffen gemacht worden und bieten hier auch der experimentellen Bearbeitung die günstigsten Bedingungen, da wir unter den Cytotoxinen gerade über die hämolytischen Gifte die eingehendsten Kenntnisse besitzen. Experimentelle und klinische Erfahrungen haben gerade auf diesem Gebiete die Vorstellung eines Vergiftungsprozesses besonders nahe gelegt, — das Experiment, indem es zeigte, dafs eine Reihe bekannter Blutgifte auch im Tierkörper das Blutbild der Anämie hervorzurufen vermag, die klinische Beobachtung, der in der Bothriocephalus-Anämie

---

Anmerkung während der Korrektur: Da die vorliegende Arbeit bereits im Februar 1908 bei der medizinischen Fakultät der Universität Berlin als Habilitationsschrift eingereicht wurde, so konnte eine Reihe später erschienener Arbeiten keine Berücksichtigung mehr finden.

ein von der Natur unternommenes klassisches Experiment einer toxischen Anämie zur Verfügung stand.

Ich übergehe hier die älteren Arbeiten, in denen bei den verschiedensten Erkrankungen toxische Stoffe für Menschenblut, Agglutinine und Lysine im menschlichen Serum gesucht wurden, da sie zu eindeutigen Resultaten nicht führten. Die positiven Befunde von Iso- und Autolysinen wurden zum Teil mit einer Methodik gewonnen, die wir heute nicht mehr als einwandsfrei bezeichnen können, und exakt ausgeführte Nachprüfungen führten zu negativen Resultaten. Häufiger wurden Isoagglutinine beobachtet, doch auch deren Wert für die Pathologie wurde durch die Feststellung Landsteiners[1]) sehr herabgemindert, dafs auch normale Seren häufig Isoagglutinine enthalten, denen gegenüber sich die Blutkörperchen einzelner Individuen sehr verschieden empfindlich zeigen. Es ist daher kaum möglich, heute aus der Litteratur ein Urteil darüber zu gewinnen, ob die isoagglutinierenden Eigenschaften des Blutserums bei Erkrankungen eine Veränderung erfahren.

Dagegen ist bei einer sehr interessanten Krankheit das Auftreten von Autohämolysinen nicht nur sichergestellt, sondern auch als die Ursache des Krankheitsbildes anzusehen, nämlich bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. Diese Entdeckung gelang Donath und Landsteiner[2]), indem sie gleichsam einen hämoglobinämischen Anfall im Reagenzglas hervorriefen. Läfst man nämlich das Serum von Hämoglobinurikern in der anfallsfreien Zeit auf menschliches Blut in der Kälte einwirken und bringt es dann in eine Temperatur von 37° zurück, so erfolgt Hämolyse; durch eine eingehende Analyse liefs sich feststellen, dafs im Serum der Kranken ein Amboceptor vorhanden ist, der nur in der Kälte gebunden wird, dann aber bei Blutwärme durch frisches Serum (das auch von Gesunden oder von Tieren stammen kann) komplettiert wird. Diese Beobachtungen wurden

1) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 27, S. 361. — Wiener klin. Wochenschr., 1901, Nr. 46.

2) Münchener med. Wochenschr., 1904, Nr. 36. — Zeitschr. f. klin. Med., 1905, Bd. 58.

inzwischen von Vidal und Rostaine[1]), Langstein, Eason[2]) bestätigt, doch nehmen Vidal und Rostaine an, dafs bei der paroxysmalen Hämoglobinurie kein neuer Stoff im Serum auftritt, sondern nur ein Antilysin fehlt, welches ein auch im normalen Serum vorhandenes Autohämolysin paralysiert. Es kann nicht geleugnet werden, dafs die Auffassung von Vidal und Rostaine viel Wahrscheinliches hat, wenn sich auch die Entdecker des Phönomens ihr in einer neueren Arbeit nicht anschliefsen; besonders steht sie mit einer Beobachtung Landsteiners gut im Einklang, dafs auch die Blutkörperchen normaler Tiere sich in ihrem eigenen Serum nach Abkühlung häufig auflösen.

Von grofsem Interesse ist es, dafs nach den Untersuchungen von Donath und Landsteiner die paroxysmale Hämoglobinurie bei einer Erkrankung besonders häufig auftritt, bei der man auch sonst die Bildung von Autoantikörpern vermutet hat, bei progressiver Paralyse. Allerdings ist es im höchsten Grade zweifelhaft geworden, ob die Stoffe, welche mit der Wassermannschen Luesreaktion im Serum von Luetischen, Paralytikern und Tabikern nachgewiesen wurden, wirkliche Antikörper sind. Da aber das Serum dieser Kranken mit lipoiden Stoffen (Lecithin, Seife) reagiert, so ist es nicht ausgeschlossen, dafs es auch auf die roten Blutzellen schädigend wirken kann. Über ganz ähnliche Befunde wie bei der Lues berichten Landsteiner, Müller und Pötzl[3]) bei Tieren, die mit Trypanoserum infiziert sind, und wahrscheinlich gehörte hierher auch die Beobachtung Centannis[4]), dafs das Serum von Schafen, die an Wistromatose leiden, im Leberextrakt Trübung hervorruft und mit diesem Komplementablenkung gibt.

Danach mufs man wohl mit der Möglichkeit rechnen, dafs bei einzelnen Infektionskrankheiten neben den spezifischen Reaktionsprodukten auch Stoffe im Serum auftreten, welche auf die eigenen Körperzellen schädigend wirken.

---

1) C. R. loc. Biol., 1905, T. 58.
2) Journ. of path. and bacter., 1906, Bd. XI.
3) Wiener klin. Wochenschr., 1907, Nr. 50.
4) Zentralbl. f. Bakter., 1907.

Immerhin sind die vorliegenden Beobachtungen bisher zu vereinzelt, um bei der Betrachtung der Pathogenese der Bluterkrankungen, besonders der essentiellen, eine Rolle spielen zu können.

Überhaupt hat gegen das Suchen von Autolysinen im Serum schon L. Michaelis[1]) sehr bemerkenswerte kritische Bedenken geltend gemacht, indem er darauf hinwies, daß derartige Stoffe, selbst wenn sie vorhanden sind, von den Blutkörperchen gebunden und dadurch dem Nachweis entzogen werden müssen. Zudem ist es wohl sehr unwahrscheinlich, daß die supponierten toxischen Stoffe überhaupt ins Serum in solchen Mengen übergehen, daß sie durch einfache Reagensglasversuche nachgewiesen werden können. Denn dann müßte die Blutzerstörung eine weit rapidere, der klinische Ablauf der Erkrankungen ein deletärerer sein. Gerade der ungemein chronische Verlauf dieser Krankheiten muß zu der Vorstellung führen, daß die Wirkung der Gifte in der Blutbahn nur eine geringe sein kann. Überhaupt dürfte es im Hinblick auf klinische und pathologische Erfahrungen kaum angängig sein, die Ursache der Anämie lediglich in einer intravaskulären Zerstörung der Blutzellen zu suchen; vielmehr werden wir auch mit schädlichen Einwirkungen auf die hämopoetischen Organe rechnen müssen.

Aus diesen Gründen muß es weit aussichtsreicher erscheinen, auf das Vorhandensein toxischer Substanzen nicht im Blut, sondern an ihren Bildungsstätten in den Organen zu fahnden. Es wäre durchaus denkbar, daß bei den Vorgängen der Blutzerstörung im Organismus nicht neue Stoffe entstehen, sondern normaler Weise gebildete durch pathologische Prozesse mit dem Blute in Berührung treten. Bei den zahlreichen Regulationsmechanismen, welche dem Organismus zur Verfügung stehen, dem Wechselspiel antagonistischer Substanzen, hämolytischer und antihämolytischer Stoffe, bei der schwankenden Empfindlichkeit der Blutzellen in verschiedenen Lebensstadien gegenüber Giften (Kobragift und Arachnolysin (Sachs) sind so viele Möglichkeiten einer Störung der physiologischen Verhält-

1) Deut. med. Wochenschr., 1901, Nr. 4. — Fortschr. d. Med., 1904, Nr. 36.

nisse gegeben, dafs es vorläufig unmöglich erscheinen mufs, im einzelnen Fall bestimmte Vorstellungen über die Ursachen einer Bluterkrankung zu gewinnen. Einer experimentellen Bearbeitung ist dagegen die Frage zugänglich, ob im Organismus überhaupt Stoffe gebildet werden, welche durch ihre Fähigkeit, das eigene Blut zu zerstören, für die Pathogenese der Bluterkrankungen in Betracht kommen können, nur die positive Beantwortung dieser Frage kann als Grundlage für weitere Spekulationen dienen. Es schien mir daher vor allem nötig, zunächst die Organe des normalen Organismus auf das Vorhandensein von toxischen Prinzipien, welche auf die eigene Zellart wirken, zu untersuchen, ihre Verbreitung und Eigenschaften näher zu studieren. Eine solche Untersuchung scheint auch am ehesten geeignet zu sein, auf die Wirkungsweise und Zusammensetzung der Immunsubstanzen einiges Licht zu verbreiten. Da das in der analytischen Chemie allgemein übliche Verfahren, durch stufenweisen Abbau die Konstitution eines Stoffes zu ermitteln, auf die Hämolysine bisher nicht anwendbar ist, so können wir vielleicht hoffen, an ihren Bildungsstätten Vorstufen oder Abbauprodukte zu finden, die einen Einblick in ihre Zusammensetzung gestatten. Aus diesem Gesichtspunkt besitzen die Organhämolysine ein grofses Interesse für die Immunitätslehre auch dann, wenn sie nicht in allen Eigenschaften mit den Serumhämolysinen übereinstimmen.

Die bisherigen Arbeiten über Organhämolysine haben teilweise zu recht widersprechenden Resultaten geführt. Die älteren stammen aus der ersten Zeit der Hämolysinforschung und verfolgten das Ziel, die Organe zu ermitteln, in denen die immunisatorisch erzeugten Hämolysine gebildet werden. Die Beziehungen zu pathologischen Prozessen werden darin zunächst nicht berührt. Der erste, welcher in den Organen hämolytische Stoffe nachwies, war Metschnikoff[1]). Er ging von der Beobachtung aus, dafs Gänseblutkörperchen, welche in die Meerschweinchenbauchhöhle eingebracht werden, daselbst von den Makrophagen aufgenommen und innerhalb derselben verdaut

1) Annal. de l'Institut Pasteur, 1899.

werden. Er schlofs daraus, dafs diese Zellen proteolytische Fermente besäfsen, die er mit den Hämolysinen (nach Metschnikoff Cytasen) identifizierte, und betrachtete daher die makrophagenhaltigen Organe als die Stätte der Hämolysinbildung. In der Tat konnte er feststellen, dafs Extrakte von Netz, Mesenteriallymphdrüsen und Milz in Kochsalzlösung hämolytisch wirkten, während Leber und Knochenmark sich als unwirksam erwiesen. In gleicher Weise wie die Serumhämolysine wurden auch diese Organextrakte durch Erwärmen auf 56° inaktiviert. Allerdings teilt Metschnikoff Beobachtungen mit, welche eigentlich stutzig machen mufsten. Es stellte sich nämlich heraus, dafs die Extrakte aus Organen immunisierter Tiere durchaus nicht stärker hämolytisch wirkten als normale Organe. Ferner beobachtete Metschnikoff, dafs bei der intrazellulären Verdauung der Blutkörperchen auch die Kerne aufgelöst wurden, während bei der Serumhämolyse einfach ein Austritt von Hämoglubin erfolgt. Die Untersuchungen von Metschnikoff wurden in gröfserem Umfang von dessen Schüler Tarasséwitsch[1]) fortgesetzt. Im wesentlichen wurden die früheren Resultate bestätigt, nur fand Tarasséwitsch auch die Extrakte der Verdauungsdrüsen und des Pankreas stark wirksam. Durch Erwärmen auf 56° wurden die Hämolysine bisweilen zerstört, in anderen Fällen abgeschwächt, selten blieben sie intakt. Auch Tarasséwitsch ist der Ansicht, dafs die Organhämolysine mit den Serumhämolysinen identisch sind. Im wesentlichen zu übereinstimmenden Resultaten gelangten Shibayama[2]) und Klein[3]), der einige interessante Beobachtungen machte, auf die ich bei Besprechung meiner eigenen Versuche zurückkommen werde, während Doemeny[4]) in einer unter Grubers Leitung ausgeführten Arbeit den Verdacht ausspricht, dafs die geringen hämolytischen Wirkungen der Organextrakte möglicher Weise auf Serumbeimengungen zu beziehen seien.

1) Annal. de l'Institut Pasteur, 1902.
2) Zentralbl. f. Bacter., Bd. 30, S. 760.
3) Wiener klin. Wochenschr., 1901, Nr. 52.
4) Wiener klin. Wochenschr., 1902, Nr. 40.

Während die bisher erwähnten Autoren durchweg die Organhämolysine zu den Serumhämolysinen in Beziehung brachten, vertreten Morgenroth und Korschun[1]) auf Grund ihrer nunmehr zu besprechenden Versuche einen durchaus abweichenden Standpunkt[2]). Zunächst konnten sie die Behauptung von Tarassévitsch, dafs nur die makrophagenhaltigen Organe hämolytisch wirken, nicht bestätigen, fanden vielmehr im Pankreas, in der Schleimhaut des Magens und Darms fast konstant Hämolysine, ebenso in der Nebenniere; bei Milz, Mesenterialdrüsen, Nieren etc. waren die Befunde wechselnde. Durchaus abweichend von den Serumhämolysinen verhielten sich die Organhämolysine darin, dafs sie auch die Blutkörperchen der gleichen Spezies auflösten. In bezug auf das Verhalten gegen Wärme kamen die Autoren zu einem Resultat, das den Beobachtungen von Metschnikoff und Tarassévitsch direkt widersprach. In ihren Versuchen erwiesen sich die Hämolysine nämlich als resistent gegen Erwärmung auf 62° und wurden selbst durch stundenlanges Kochen nicht zerstört. Sie machten dabei die merkwürdige Beobachtung, dafs die beim Kochen entstehenden Flocken das gesamte Hämolysin enthalten, während das Filtrat der gekochten Extrakte unwirksam ist, und sprechen die Vermutung aus, dafs Metschnikoff und Tarassévitsch durch Nichtberücksichtigung dieser Koagula getäuscht, die Organextrakte für thermolabil gehalten hätten. Sehr wichtig ist nun die weitere Feststellung, dafs die hämolytischen Stoffe sich aus den Organextrakten quantitativ mit Alkohol extrahieren lassen, ein Umstand, der ohne weiteres beweist, dafs es sich nicht um Stoffe handelt, die mit den Serumhämolysinen identisch sind. Es zeigte sich ferner, dafs sich spezifische Antikörper mit diesen Substanzen nicht erzeugen lassen, während das normale Serum bereits eine starke hemmende Wirkung entfaltet. Korschun und Morgenroth kommen daher zu dem Schlufs, »dafs es sich hier um Substanzen handelt,

1) Berliner klin. Wochenschr., 1902, Nr. 37.

2) Kurz vorher waren auch Donath und Landsteiner (Zeitschr. f. Hygiene, 1903, Nr. 43) bereits für eine Abtrennung der Serumhämolysine von den Organhämolysinen eingetreten.

die von den Hämolysinen des Serums völlig verschieden sind und die einer eigenartigen Klasse von hämolytisch wirkenden Stoffen angehören. Sie lassen es dabei offen, ob diese Substanzen in der lebenden Zelle präformiert sind oder erst bei der Autolyse entstehen.

Einen so wichtigen Fortschritt die Arbeiten von Korschun und Morgenroth bedeuten, so waren doch einige Widersprüche mit den Ergebnissen der andern Autoren bisher nicht geklärt. Vor allem kann die von Korschun und Morgenroth gegebene Erklärung für die verschiedenen Resultate bei der Erwärmung kaum völlig befriedigen. Es ist das Verdienst Levaditis[1]), in einer wichtigen, merkwürdigerweise aber in der ganzen späteren Literatur wenig berücksichtigten Arbeit zur Klärung dieser Verhältnisse beigetragen zu haben. Levaditi griff die Vermutung von Morgenroth und Korschun auf, dafs die hämolytischen Stoffe möglicherweise erst bei der Autolyse entstehen und verglich daher Extrakte, die ganz frisch aus den zerkleinerten Organen hergestellt wurden, mit solchen, die durch langdauernde Mazeration der Organe bei Blutwärme gewonnen wurden. Es stellte sich in der Tat heraus, dafs nur letztere eine kräftige hämolytische Wirkung entfalteten. Derartige bereits hämolytische Extrakte können durch Erwärmen nicht mehr inaktiviert werden. Setzte er hingegen frische Organaufschwemmungen einer Temperatur von 56° 1 Stunde lang aus, so gewannen diese auch bei längerem Stehen keine hämolytischen Eigenschaften. Damit war also der Widerspruch zwischen Metschnikoff und Tarasséwitsch einerseits, Korschun und Morgenroth anderseits in befriedigender Weise aufgeklärt, und Levaditi schliefst aus seinen Versuchen, dafs in den Organen ein thermolabiles, wie er glaubt, typisches Ferment vorhanden ist, mit Hilfe dessen die hämolytischen Stoffe entstehen. Die weitere chemische Untersuchung ergab, dafs die hämolytischen Stoffe in absolutem Alkohol, Äther und in geringem Mafse auch in Chloroform löslich sind. Die alkaholischen Ex-

1) Annal. de l'Institut Pasteur, 1903, S. 187.

trakte erwiesen sich ferner als N-haltig. Levaditi glaubt, ohne dafür allerdings Beweise zu erbringen, dafs die hämolytischen Stoffe ein Gemisch von Aminosäuren und Fettsäuren seien und daher mit den Immunkörpern gar nichts zu tun haben. Neben diesen Substanzen sollen in den Organen aber noch richtige Komplemente vorhanden sein, welche sensibilisierte Blutkörperchen zu lösen vermögen.

Mit diesen Untersuchungen schien das Interesse dieser Stoffe für die Immunitätslehre erschöpft zu sein. Jedenfalls erschienen bis in die allerneueste Zeit keine Arbeiten, die sich mit der chemischen Natur dieser Hämolysine weiter beschäftigten. Dagegen wären aus dieser Zeit die Untersuchungen von Bard[1]) Engels, Kullmann[2]), Donati und Micheli[3]) zu erwähnen, welche das Vorkommen ganz ähnlicher hämolytischer Stoffe in zerfallenden Karzinomen nachwiesen. Nach den eingehenderen Untersuchungen von Kullmann kann wohl kein Zweifel daran bestehen, dafs die hämolytischen Stoffe der Karzinome mit den von Korschun und Morgenroth studierten Substanzen identisch sind. Bard wies ferner nach, dafs diese Hämolysine intra vitam gebildet werden, denn er fand, dafs die hämorrhagischen Exsudate bei Karzinose der Pleura auf Menschenblut hämolytisch wirken.

Nach dem Erscheinen meiner ersten Mitteilung[4]) in dieser Frage wurden von Tallqvist[5]) und Noguchi[6]) Versuche publiziert, die zu einer sehr einfachen Lösung des chemischen Problems zu führen scheinen. Auf verschiedenen Wegen gelangen diese Forscher zu der Ansicht, dafs die Organhämolysine nichts weiter als Ölsäure und Seifen dieser Säure seien. Tallqvist ging in seiner sehr umfangreichen Arbeit von dem Studium der Bothriocephalusanämie aus und versuchte aus der Leibessub-

1) Semaine médicale, 1901.

2) Berliner klin. Wochenschr., 1904, Nr. 8. — Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 53, 1904.

3) Reform med. 1903, Nr. 38.

4) Deutsche med. Wochenschr., 1907. Nr. 15.

5) Zeitschr. f. klin. Med., 1907, Bd. 61.

6) Biochem. Zeitschr., Bd. 6 (14. Okt. 1907).

stanz des breiten Bandwurmes einen hämolytischen und anämisierenden Stoff darzustellen. In der Tat fand er, daſs Emulsionen der Bandwurmglieder hämolytisch wirken, jedoch war die Wirkung im frischen Zustand eine sehr geringe und wurde erst während des auch mit dem Auge erkennbaren autolytischen Zerfalls des Bandwurms deutlich. Diese Auflösung und mit ihm die Hämolyse lassen sich durch Verdauung mit Pepsinsalzsäure oder Trypsin beschleunigen. Es konnte auch in dem Bandwurm selbst ein proteolytisches Ferment nachgewiesen werden, welches den autolytischen Zerfall einleitet. Tallqvist glaubt aber nicht, daſs der hämolytische Stoff erst bei der Autolyse entsteht. Nach seiner Ansicht wird er dadurch vielmehr aus den umhüllenden Eiweiſsstoffen befreit. Diese Feststellungen sind nach Tallqvist von groſser Bedeutung für die Pathogenese der Bothriocephalusanämie; denn sie machen es verständlich, warum nicht jeder Bothriocephalus zu einer Anämie führt. Offenbar muſs vorerst durch irgend welche Umstände ein Absterben von Bandwurmgliedern herbeigeführt worden sein.

Die weitere chemische Untersuchung ergab nun, daſs das Hämolysin im Alkohol und in Äther löslich ist. Die durch Verdunsten des Äthers erhaltene Substanz beträgt 1/10 der gesamten Trockensubstanz des Bandwurms und ruft in der Menge von 0,0007—0,001 g totale Hämolyse von 8 ccm 2% Pferdeblut hervor. In Gemeinschaft mit Faust hat Tallqvist[1]) weiter die chemische Konstitution dieses hämolytischen Stoffes aufzuklären gesucht und gelangt zu der Ansicht, daſs er einen Cholesterinester der Ölsäure darstellt. Die hämolytische Wirkung kommt der Ölsäure zu und zwar bringen die Autoren dieselbe mit der ungesättigten Bindung in Zusammenhang, da sie fanden, daſs Akrylsäure stark hämolytisch wirkt, während die entsprechende gesättigte Verbindung, die Hydrakrylsäure völlig wirkungslos ist.

Sehr interessant sind die Versuche von Tallqvist, durch Injektion und Verfütterung der hämolytischen Substanz bei

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 57, H. 5 u. 6.

Hunden und Kaninchen das Krankheitsbild der Anämie zu erzeugen. Auf beiden Wegen einverleibt rief die Substanz bei längerer Zufuhr Veränderungen des Blutbildes hervor, die vorwiegend in einer Verminderung der Zahl der Erythrozyten bestanden, daneben aber Vergröfserung des Färbeindex und histologische Veränderungen, die durch den Autor auf eine regeneratorische Tätigkeit des Knochenmarkes hindeuten. Danach glaubt Tallqvist in der Tat das Gift gefunden zu haben, welches bei der Bothriocephaluserkrankung die schweren Anämien erzeugt, zumal es nicht gelang, aus Tänien einen ähnlichen Stoff zu extrahieren.

Ermutigt durch diese Untersuchungen ging nun Tallqvist auch an die Erforschung der Stoffe, welche die kryptogenetischen Formen der Anämie hervorrufen. Es war naheliegend, an die bereits genauer geschilderten hämolytischen Stoffe der normalen Organe und Karzinome zu denken und ausgehend von der Vorstellung, dafs diese mit dem von ihm aus dem Bothriocephalus dargestellten Lipoid identisch sein müfsten, extrahierte Tallqvist Darmschleimhaut, Pankreas und Karzinome mit Äther und gewann so Stoffe, deren hämolytische Wirkung zwar eine unsichere war, die aber doch in vitro und in vivo ähnliche Wirkungen zeigten, wie das Bothriocephaluslipoid. Nach seiner Ansicht sind daher auch die Organhämolysine Ölsäure oder Derivate derselben.

Ganz besondere Aufmerksamkeit schenkt Tallqvist den hämolytischen Stoffen der Magen- und Darmschleimhaut, da er die von vielen Klinikern vertretene Ansicht teilt, dafs die perniziöse Anämie durch primäre Prozesse in diesen Organen hervorgerufen werde. Bei derartigen lokalen Erkrankungen könnten die hämolytischen Stoffe in Freiheit gesetzt werden und in das Blut übertreten. Um diese Möglichkeit zu erweisen, wurden Fütterungsversuche mit ölsaurem Cholestearin angestellt, wobei im Chylus ölsaure Seifen nachgewiesen wurden.

Zu dem gleichen Resultat wie Faust und Tallqvist, dafs nämlich die Organhämolysine ölsaure Seifen seien, gelangt No-

guchi[1]) auf einem ganz andern Wege. Während Faust und Tallqvist zu der ursprünglichen Frage der Beziehungen zwischen Organhämolysinen und Serumhämolysinen gar keine Stellung nehmen und auf Grund ihrer Resultate wohl auch an einen Zusammenhang nicht denken, kommt Noguchi gerade auf Grund seiner Anschauungen über die chemische Natur der Serumhämolysine dazu, in den Organhämolysinen Seifen zu vermuten. Die Auffassung Noguchis steht im Zusammenhang mit einem Wechsel der Anschauungen über die chemische Konstitution der Serumhämolysine, die sich in den letzten Jahren vollzogen hat. Während man nämlich früher ganz allgemein die Serumhämolysine und vor allem die labilen Komplemente als hochkomplizierte Eiweiſskörper betrachtete, deren chemische Erforschung völlig aussichtslos erscheinen muſste, sind in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten Vermutungen geäuſsert worden, daſs dieselben lipoide Substanzen seien. Angeregt wurden diese Ideen durch die Entdeckung von Kyes[2]), daſs beim Kobragift ein chemisch definierter, zu den Lipoiden gehöriger Stoff, das Lezithin, die Rolle des Komplementes zu übernehmen vermag. Jedenfalls beobachtete Kyes, daſs gewisse Blutarten von einer Mischung von Kobragift und Lezithin gelöst werden, während beide Stoffe an sich unwirksam sind. Seit dieser Zeit hat man den lipoiden Stoffen beim Studium der Hämolyse ein ganz besonderes Interesse geschenkt. Pascucci[3]) suchte den Nachweis zu führen, daſs der Angriffspunkt der hämolytischen Gifte in den Zellen in den Lipoiden der Stromata gelegen sei, die nach seinen Untersuchungen zu 30% aus Lezithin und Cholestearin bestehen. In der Tat konnte er nachweisen, daſs Seidenmembranen, die mit diesen Stoffen getränkt waren, durch hämolytische Gifte wie Saponin, Solanin, Kobragift, Tetanusgift für Hämoglobin durchlässig wurden. Landsteiner[4]) und seine

1) a. a. O.
2) Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 38 u. 39.
3) Hofmeisters Beitr., Bd. 6, S. 543.
4) Eisler, Wiener klin. Wochenschr., 1905. Zentralbl. f. Bakt., 1905. Dautwitz, Hofmeisters Beitr., 1907, Bd. 9, S. 43.

Mitarbeiter sowie Bang und Forssman[1]) konnten sogar mit Ätherextrakten aus Blutkörperchen spezifische Hämolysine erzeugen. Ob nun diese Untersuchungen die Vermutung rechtfertigen, dafs auch die hämolytischen Stoffe selbst lipoider Natur sein müfsten, kann als sehr zweifelhaft bezeichnet werden. Jedenfalls sind dadurch interessante Beziehungen zwischen der Toxinlehre und dem Gebiet der Lipoidchemie angebahnt worden, welche auch die einfachen lipoiden Hämolysine der Organe neuen Gesichtspunkten unterordnen.

Unabhängig voneinander kamen nun v. Liebermann[2]) und Noguchi[3]) auf den Gedanken, dafs das wirksame hämolytische Prinzip der Komplemente in den Seifen des Serums zu suchen sei. Sie gingen von der Tatsache aus, dafs im Blutserum Mengen von Seifen enthalten sind, die an sich zur Hämolyse vollständig ausreichen und fragten sich nun, warum diese hämolytische Wirkung im Serum nicht zur Geltung kommt. Es stellte sich heraus, dafs Serum schon in ganz geringen Mengen die Hämolyse durch Seifen aufzuheben vermag; Gemische, welche einen geringen Überschufs von Seifen enthalten und infolgedessen hämolytisch wirken, können durch Erwärmen auf 56° inaktiviert werden. Die Analogie geht aber nach Noguchi noch weiter, indem derartige für normale Blutkörperchen unwirksame Serumseifengemische sensibilisierte Blutkörperchen zu lösen vermögen. Allerdings ist dieser Versuch nur möglich, wenn eine zur Hemmung gerade ausreichende Serummenge genommen wird, und auch dann ist die Hämolyse eine sehr langsame. Dieses experimentum crucis der Anschauung Noguchis hat nun allerdings einer Nachprüfung Heckers[4]) in einer aus dem Frankfurter Institut für experimentelle Therapie hervorgegangenen Arbeit nicht standhalten können und es ist danach unwahrscheinlich, dafs die Serum-

1) Dautwitz, Hofm. Beitr., Bd. 8, S. 238.
2) Arch. f. Hygiene, 1907, Bd. 62.
3) a. a. O.
4) Arbeit aus dem Kgl. Institut f. experim. Therapie zu Frankfurt a. M., 1907.

hämolyse ein so einfacher Vorgang ist, wie *Noguchi* es vermutet, auch wenn an der Grundanschauung etwas Richtiges ist.

Für das vorliegende Thema ist von Wichtigkeit, daſs *Noguchi* nunmehr auch die Organhämolysine als Seifen ansieht und dafür den experimentellen Beweis glaubt erbringen zu können. Die hämolytischen Stoffe der Organextrakte wären somit identisch mit dem wirksamen Prinzip der Serumkomplemente, und es ist interessant zu sehen, wie der Nachweis der verhältnismäſsig einfachen chemischen Konstitution der hämolytischen Organbestandteile, der diesen jegliches Interesse für die Immunitätslehre zu rauben schien, nunmehr gerade wieder das verbindende Glied bildet, das zu den Hämolysinen des Serums hinüberführt.

Ich habe die Resultate von *Tallqvist* und *Noguchi* lediglich referierend wiedergegeben. Auf eine Kritik dieser Arbeiten kann ich erst eingehen, nachdem ich über meine eigenen Versuche, die zum Teil zu einem andern Ergebnis führten, berichtet haben werde.

II. Experimenteller Teil.

Die im Vorhergehenden gegebene historische Übersicht zeigt, daſs die Ergebnisse der verschiedenen Autoren keineswegs eine befriedigende Übereinstimmung aufweisen. Sowohl über die chemische Natur der Organhämolysine wie über ihre Entstehung gehen die Ansichten weit auseinander. Wenn wir den Ursachen dieser Divergenzen nachgehen wollen, so müssen wir uns vergegenwärtigen, daſs die Eigenschaft, die roten Blutscheiben aufzulösen, keineswegs geeignet ist, einen Stoff nach seinem chemischen Verhalten zu klassifizieren. Vielmehr wissen wir, daſs die allerverschiedensten Substanzen (Äther, Chloroform, Glykoside, Toxine etc.) hämolytische Fähigkeiten besitzen. Es ist daher gar nicht notwendig, daſs die in den einzelnen Organen und mit verschiedenen Methoden gefundenen hämolytischen Substanzen auch im chemischen Sinne etwas Einheitliches darstellen; ja es ist sogar von vornherein wahrscheinlich, daſs in dem

komplizierten chemischen System, welches die Zelle und namentlich die absterbende, darstellt, die verschiedensten Stoffe mit hämolytischer Wirkung entstehen werden. Da nun die Autoren, soweit mir die Literatur bekannt ist, die Eigenschaften der von ihnen gefundenen hämolytischen Stoffe stets nur an einzelnen Präparaten studierten und ihre Schlüsse sodann auf das ganze Gebiet ausdehnten, schien mir die Gefahr gegeben, dafs möglicherweise ganz verschiedene Dinge miteinander verglichen würden und eine Einigung daher unmöglich sei.

Es könnte nach dem Vorhergehenden die Frage aufgeworfen werden, ob die zusammenfassende Betrachtung dieser Stoffe unter dem Gesichtspunkt der Hämolysinwirkung überhaupt eine wissenschaftliche Berechtigung besitzt, und vom rein chemischen Standpunkt ist dieser Zweifel vielleicht nicht unbegründet. Wenn ich trotzdem den Versuch unternommen habe, die Frage der Organhämolysine noch einmal einer eingehenden experimentellen Prüfung zu unterziehen und dadurch über die bestehenden Meinungsverschiedenheiten Klarheit zu schaffen, so geschah dies im Hinblick auf das biologische Interesse, welches diese Stoffe durch die Fähigkeit, die Blutkörperchen des eigenen Körpers aufzulösen, besitzen. Für die Betrachtung pathologischer Probleme schien es mir vor allem nötig, zunächst über die im normalen Organismus vorhandenen Hämolysine, ihre Eigenschaften, Wirkung und Entstehungsweise sichere Kenntnis zu gewinnen. Ich habe mich um so mehr veranlafst gesehen, diese Untersuchungen fortzusetzen, als ich schon bei den ersten Versuchen auf bisher unbekannte Stoffe stiefs, die mir für die Theorie der Hämolysine von Interesse zu sein scheinen, und auf andere, die ebenfalls innerhalb des Organismus bisher nicht bekannt waren und geeignet sind, ein theoretisch sehr gut durchgearbeitetes Gebiet der Immunitätslehre zur menschlichen Physiologie und Pathologie in nähere Beziehung zu bringen.

Der Gang der Untersuchung war durch die vorhergehenden Erörterungen vorgezeichnet. Zunächst durfte sich das Studium der Eigenschaften der Hämolysine nicht auf ein einzelnes Organ beschränken, sondern mufste auf möglichst alle in Betracht

kommenden Organe ausgedehnt werden. Sodann schien mir aber ein Eindringen in die obwaltenden komplizierten Verhältnisse nur aussichtsreich, wenn es möglich war, durch Anwendung verschiedener Lösungsmittel die einzelnen wirksamen Komponenten voneinander zu scheiden. Besonders sah ich mich aber nach einigen orientierenden Versuchen genötigt, auf den Einflufs der autolytischen Prozesse mein Augenmerk zu richten. Da nach den Versuchen von Levaditi schon der zur Anstellung der Hämolyse notwendige Aufenthalt im Brutschrank wesentliche Änderungen hervorzurufen geeignet ist, so mufste vor allem eine Methode gefunden werden, um diesen Einflufs genau verfolgen zu können. Das von Levaditi geübte Verfahren, durch Erhitzen die autolytischen Fermente zu zerstören, mufste für die vorliegende Frage verworfen werden, da dadurch möglicherweise auch andere thermolabile Substanzen zerstört werden konnten.

Ich bin daher so vorgegangen, dafs ich die dem getöteten Tier entnommenen Organe sofort verkleinert und dann teils in frischem Zustande, teils nach längerer oder kürzerer Autolyse mit Alkohol gefällt habe. Der alkoholische Extrakt wurde dann bei niederer Temperatur verdampft und der Rückstand auf seinen Gehalt an Hämolysinen geprüft. Eine weitere Trennung der wirksamen Substanzen wurde sodann durch Aufnehmen des Alkoholrückstandes in Äther angestrebt. Der Alkoholniederschlag, der die Masse der Eiweifskörper enthält, wurde mit Alkohol gefällt. Man erhält so 3 Fraktionen, die ätherlösliche, die ätherunlösliche, aber alkohollösliche, und die alkoholunlösliche. Die Untersuchungen wurden zum grofsen Teil an Hundeorganen vorgenommen. Bisweilen wurden aber auch die ganz frisch vom Schlachthof bezogenen Organe vom Rind verwendet.

I. Die alkohollösliche Organhämolyse.

Als ich die frischen Organe mit Alkohol extrahierte, in der Erwartung, die von Korschun und Morgenroth beschriebenen Stoffe zu finden, machte ich die überraschende Beobachtung,

dafs aus den meisten Organen überhaupt keine hämolytischen Stoffe in den Alkohol übergingen. Die Extrakte von Milz, Leber, Niere und Pankreas erwiesen sich als wirkungslos, nur bisweilen zeigten Leber- und Nierenextrakte eine ganz schwache hämolytische Wirkung. (s. spätere Versuche). Abweichend verhielten sich hingegen Magen und Darm.

Versuch I.

Einem Hunde wird sofort nach dem Tod der Magen entnommen. Mit der Kante eines geschliffenen Objektträgers wird die Schleimhaut abgekratzt und die etwa 3 g betragende Masse mit 9 ccm Alkohol. absol. gefällt. Die alkoholische Lösung wird abgesaugt, bei 37° abgedampft, der Rückstand in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle I.

Lösung des Rückstandes	Hundeblut 4%		Lösung des Rückstandes	Hundeblut 4%	
1 ccm	1 ccm	0	0,062	1 ccm	Spürchen
0,5 ›	1 ›	komplett	0,031	1 ›	0
0,25 ›	1 ›	›	0,016	1 ›	0
0,125 ›	1 ›	›	—	1 ›	0

Versuch II.

Der frisch entnommene Magen eines gröfseren Hundes wird in der gleichen Weise behandelt; es resultieren etwa 25 g Schleimhaut, die mit 75 ccm Alkohol. absol. gefällt werden. 10 ccm des alkoholischen Extraktes werden verdampft und in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen (A). 30 ccm werden ebenfalls verdampft (bei 37°). Der Rückstand mit Äther extrahiert. Der dabei verbleibende Rückstand (B), sowie der Rückstand der ätherischen Lösung (C) in je 15 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle II.

Extrakt	Hundeblut 4%	A	B	C
1	1 ccm	komplett	0	komplett
0,5	›	›	0	›
0,25	›	›	0	›
0,125	›	›	0	›
0,062	›	›	0	fast komplett
0,031	›	Spur	0	Spur
0,016	›	0	0	0
0,008	›	0	0	0
—	›	0	0	0

Versuch III.

Aus dem oberen Teil des Jejunums von Hund I wird ein 1 m langes Stück herausgeschnitten und die Schleimhaut abgeschabt. Die etwa 25 g betragende Masse mit 75 ccm Alkohol. absol. extrahiert. 10 ccm des Extraktes werden abgedampft und in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen (A). Ferner werden 30 ccm verdampft, der Rückstand mit Äther verrieben, der unlösliche Teil in 15 ccm Kochsalzlösung aufgenommen (B), der Äther verjagt und der Rückstand ebenfalls mit 15 ccm Kochsalzlösung verrieben (C).

Tabelle III.

Extrakt	Hundeblut 4%	A	B	C
1	1 ccm	0	komplett	komplett
0,5	»	0	fast komplett	»
0,25	»	komplett	0 ?	»
0,125	»	»	0	»
0,062	»	»	0	»
0,031	»	mäfsig	0	mäfsig
0,016	»	0	0	0
0,008	»	0	0	0
—	»	0	0	0

Bemerkung: Die Hämolyse verläuft ziemlich langsam, sie setzt in den ersten Röhrchen nach einer Inkubationszeit von ca. 1/2—1 Stunde ein und folgt in den andern Röhrchen erst nach Ablauf von 8 Stunden.

Die mitgeteilten Versuche erweisen, dafs die Schleimhaut von Magen und Darm im Gegensatz zu den andern untersuchten Organen bereits in frischem Zustande Hämolysine enthält und dafs diese in Äther löslich sind. Damit mufs zunächst die Ansicht von Levaditi eine Einschränkung erfahren, welcher an den lymphatischen Organen (Netz, Mesenterialdrüsen, Milz) seine Untersuchungen angestellt hatte und in diesen die Hämolysine erst bei der Autolyse auftreten sah, diesen Befund aber für alle Organe verallgemeinerte. Dagegen kann ich die Beobachtung von Tallqvist vollständig bestätigen, dafs die Darmschleimhaut durch Äther extrahierbare Hämolysine enthält. Ich glaube daher nach den exakten chemischen Untersuchungen von Faust und Tallqvist annehmen zu können, dafs die Hämolysine der Magen- und Darmschleimhaut seifenartige Verbindungen

der Ölsäure sind; nur mufs ich hier sogleich bemerken, dafs diese Feststellung keineswegs, wie Tallqvist ohne weiteres annimmt, für andere Organe Geltung besitzt. Denselben unberechtigten Schlufs zieht auch Noguchi, der durch Darstellung der Bleiseifen ebenfalls für die Fettsäurenatur der Hämolysine des Darms einen Beweis erbrachte und dann für das Pankreas die gleichen Verhältnisse annahm. Auf die Beziehungen, in die Tallqvist die Hämolysine der Magen- und Darmschleimhaut zur perniziösen Anämie bringt, werde ich später einzugehen haben.

Bei der Untersuchung der übrigen Organe stiefs ich zunächst auf sehr wechselnde Resultate, da mir zu Beginn meiner Versuche der Einflufs der Autolyse auf die Hämolysinbildung noch nicht bekannt war, die Unregelmäfsigkeit der Ergebnisse meine Aufmerksamkeit vielmehr zuerst auf diesen Punkt lenkte. Im folgenden sei zunächst auf das Verhalten eines lymphatischen Organes, der Milz, eingegangen.

Versuch IV.

Von einer frisch entnommenen Hundemilz werden 25 g zu einem feinen Brei zerstampft, der mit 75 ccm Alkohol. absol. extrahiert wird. 10 ccm verdampft, Rückstand in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen (A). 30 ccm verdampft. Rückstand mit Äther extrahiert. (Rückstand B). Der Äther verjagt (Rückstand (C). B und C werden in je 15 ccm Kochsalzlösung verrieben.

Tabelle IV.

	Hundeblut 4%	A	B	C
1	1 ccm	0 ?	fast komplett	0
0,5	»	0 ?	wenig	0
0,25	»	0 ?	0	0
0,125	»	0 ?	0	0
0,062	»	0 ?	0	0
0,031	»	0 ?	0	0
0,016	»	0 ?	0	0
—	»	0	0	0
		0		

Versuch V.

Nachdem die Milz 5 Tage der Autolyse bei Zimmertemperatur überlassen war, wird sie in der gleichen Weise wie in Versuch IV behandelt.

Tabelle V.

	Hundeblut 4%	A	B	C
0	1 ccm	0	komplett	komplett
0,5	»	0	»	»
0,25	»	0	»	»
0,125	»	komplett	mäſsig	»
0,062	»	»	0	stark
0,031	»	»	0	wenig
0,016	»	fast komplett	0	Spur
0,008	»	0	0	0
—	»	0	0	0

Während die Milz im frischen Zustand keine hämolytischen Wirkungen besitzt, sind also nach der Autolyse stark wirksame Stoffe zu konstatieren, die alkohol- und ätherlöslich sind. Soweit sich die Untersuchungen auf die Milz (und wahrscheinlich auf die lymphatischen Organe überhaupt) beziehen, kann ich also die Angaben von Levaditi bestätigen, glaube nach den Versuchen dieses Autors auch, daſs die hämolytischen Substanzen im wesentlichen Fettsäuren sind, womit der Befund nähere Beziehungen zu den Resultaten von Tallqvist und Noguchi erhält[1]). Daſs aber auch diese Verallgemeinerung unstatthaft war, ergaben die nunmehr zu besprechenden Versuche an der Bauchspeicheldrüse, Leber und Niere.

Für die Untersuchungen am Pankreas benutzte ich zuerst Bauchspeicheldrüsen vom Rinde, die vom Schlachthof bezogen wurden, erhielt jedoch wechselnde Resultate. Da bei der gerade sehr warmen Jahreszeit und der schnellen Autolyse im Pankreas Zersetzungen während des Transportes nicht ausgeschlossen waren, da ich ferner über den Fütterungszustand und Blutreichtum der geschlachteten Tiere nicht die nötigen Kennt-

1) Auf die ätherunlöslichen hämolytischen Stoffe komme ich später zu sprechen.

nisse besafs, beschlofs ich, an Hunden systematische Untersuchungen über den Einflufs dieser Faktoren auf die Hämolysinbildung anzustellen.

Versuch VI.

Ein fetter Terrier erhält am 17. IV. 1907 um 10 Uhr früh ca. 200 g Pferdefleisch und wird 1/2 Stunde später durch Erhängen getötet. Das sogleich entnommene und gesäuberte Pankreas wiegt 33 g. Davon werden 17—18 g mit der Fickerschen Maschine zerkleinert und sofort mit 10 ccm Kochsalzlösung und 140 ccm Alkohol absol. versetzt. Am nächsten Tag wird die alkohol. Lösung abgesaugt und 10 ccm davon abgedunstet, der Rückstand in 2 ccm Kochsalzlösung aufgenommen. (Extrakt I.)

Der andere Teil der Bauchspeicheldrüse (ca. 15 g) steht über Nacht im Keller, wird am folgenden Tag zerkleinert, mit 10 ccm Kochsalzlösung versetzt, und steht so 1 1/4 Stunden im Brutschrank. Die weitere Verarbeitung wie bei Extrakt II. (Extrakt II.) Beide Extrakte werden in ihrem Verhalten auf 5% Kaninchenblut geprüft.

Tabelle VI.

Extrakt	Kaninchenblut 5%	Extrakt I	Extrakt II
1 ccm	1 ccm	wenig	komplett
0,5 »	»	»	»
0,25 »	»	Spur	»
0,125 »	»	0	»
0,062 »	»	0	»
0,031 »	»	0	»
0,016 »	»	0	0
0,008 »	»	0	0

3 Stunden bei 37°.

Während also der Extrakt der frischen Pankreasdrüse selbst in der Menge von 1 ccm nur wenig löst, ruft der Extrakt II, welcher etwa 20 Stunden später aus derselben Drüse hergestellt wurde, schon in Menge von 0,031 ccm (also 1/30) komplette Hämolyse hervor.

Versuch VII.

Ein mittelgrofser Terrier erhält am 17. IV. 07 gegen 9 Uhr morgens 50 g Fleisch, hungert dann und wird am 18. IV. 07 um 3 Uhr nachmittags stranguliert. Pankreas 22 g. Die Hälfte wird sofort verarbeitet, der andere Teil steht einen Tag im Keller und 1 1/4 Stunden im Brutschrank. Der Brei

wird mit 6 ccm Kochsalzlösung und 95 ccm Alkohol. absol. versetzt. 10 ccm im Vakuum verdampft, der Rückstand mit 2 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle VII.

Extrakt	Kaninchenblut 5%	Extrakt I	Extrakt II
0,5	1 ccm	0	0
0,25	»	0	0
0,125	»	0	0
0,062	»	0	0
0,031	»	0	0
0,016	»	0	0

Bei dem hungernden Hund ist also weder der frische noch der ältere Extrakt hämolytisch wirksam.

Versuch VIII.

Der Hund erhält 200 g gekochtes Fleisch, wird $^3/_4$ Stunden darauf durch Strangulieren und Entbluten getötet. Das sogleich herausgenommene Pankreas (15 g) wird zerkleinert, mit 8 ccm Kochsalzlösung verrührt und in 2 Teile geteilt.

I. wird sofort mit 80 ccm Alkohol absolut versetzt,

II. steht 3 Stunden bei 37° und wird dann mit 80 ccm Alkohol absolut versetzt.

Die Hälfte der alkoholischen Extrakte wird im Vakuum eingedunstet, die Rückstände werden in 3 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle VIII.

Extrakt	Kaninchenblut 5%	Extrakt I	Extrakt II
1	1 ccm	0	komplett
0,5	»	0	»
0,25	»	0	»
0,125	»	0	»
0,062	»	0	»
0,031	»	0	Spur

Auch aus diesem Versuch beim gefütterten Tier geht also hervor, daſs im frischen Organ keine Hämolysine nachweisbar sind, während nach einigem Stehen der Extrakt kräftig hämolytisch wirkt. Der

Blutgehalt des Organs scheint dabei keine wesentliche Rolle zu spielen, da auch nach der Entblutung die Entstehung des Hämolysins in ungeschwächter Weise nachweisbar war, wenn auch natürlich eine vollständige Entfernung des Blutes auf diesem Wege nicht möglich ist. Immerhin hätte man doch wohl markantere Unterschiede erwarten müssen. Sehr interessant ist es, dafs bei dem hungernden Tier auch in dem gelagerten Organ keine hämolytischen Stoffe nachweisbar waren. Da wir seit Pawlows und seiner Schüler Untersuchungen wissen, in wie starker Weise die Fermentsekretion in der Pankreasdrüse von der Nahrungsaufnahme abhängig ist, mufs man wohl an eine Beziehung der Hämolysinentstehung zur Fermenttätigkeit denken. Die Tatsache, dafs die Hämolysine erst einige Zeit nach dem Tode aus der Drüse gewonnen werden können, führt ja ohnedies zu der Vorstellung, dafs sie durch fermentative, wahrscheinlich autolytische Prozesse entstehen. Zur Bekräftigung der gewonnenen Resultate, mögen noch einige entsprechende Beobachtungen an Rinderpankreasdrüsen mitgeteilt werden.

Versuch IX.

3 Pankreasdrüsen vom Rind, frisch vom Schlachthof bezogen, werden sogleich verarbeitet. Zwischen Schlachten und Herstellung vergehen etwa 2 Stunden. Es ist ein sehr warmer Tag. Die zerkleinerten Drüsen liefern etwa 350 ccm Brei, der mit 125 ccm Kochsalzlösung versetzt und durch ein Tuch koliert wird. Die resultierenden 250 ccm Brei werden in 3 Teile geteilt, von denen jedes mit 600 ccm Alkohol versetzt wird. Teil I wird sofort verarbeitet, Teil II nach 6 Stunden, Teil III nach 22 Stunden (im Keller). Von den abgesaugten alkoholischen Extrakten werden je 200 ccm im Vakuum eingedampft, die Rückstände in je 10 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle IX.

Extrakt	Ziegenblut 5%	Extrakt I	Extrakt II	Extrakt III
0,5	1 ccm	komplett	komplett	komplett
0,25	»	»	»	»
0,125	»	0	»	»
0,062	»	0	»	»
0,031	»	0	0	»
0,016	»	0	0	»
0,008	»	0	0	f. kompl.
0,004	»	0	0	0
0,002	»	0	0	0

Diese Versuche werden in genügender Weise zeigen, dafs auch beim Rind in der frischen Drüse kein oder nur sehr wenig Hämolysin vorhanden ist, dieses vielmehr erst postmortal, wahrscheinlich auf autolytischem Wege entsteht.

Die weiteren Untersuchungen ergeben nun, dafs die in der Pankreasdrüse bei der Autolyse auftretenden Hämolysine ganz anderer chemischer Natur sein müssen, als diejenigen, die in Milz, Darm und Magen gefunden wurden. Während die aus der frischen Drüse hergestellten hämolytisch unwirksamen alkoholischen Extrakte bei Ätherzusatz nur eine durch den Wassergehalt des Alkohols bedingte feine Trübung zeigen, lassen die von autolysierten Drüsen stammenden Extrakte bei Mischung mit Äther einen sehr reichlichen, in frisch gefälltem Zustand weifsen kristallinischen Körper ausfallen, der schon in kleinsten Mengen hämolytisch wirkt.

Allerdings bekam ich anfangs sehr wechselnde Resultate, indem die Fällung mit Äther bald sehr reichlich, bald minimal ausfiel. Durch viele Versuche gelang es mir jedoch, die Ursache dafür aufzufinden und die optimalen Bedingungen für die Ausfällung des Hämolysins festzustellen. Es ergab sich nämlich, dafs die Fällung um so unvollständiger wird, je wasserreicher die Lösung ist, aus der die Fällung stattfindet. In diesem Fall bildet sich bei Ätherzusatz eine zweite wäfsrige Phase, welche den hämolytischen Stoff zum gröfsten Teil gelöst enthält. Auf der andern Seite ist das Hämolysin auch in absolutem Alkohol schwer löslich, so dafs es notwendig war, in zahlreichen Versuchen diejenige Konzentration des Alkohols ausfindig zu machen, welche genügend Hämolysin in Lösung gehen liefs, ohne die Ätherfällung zu stark zu hindern. Es erwies sich schliefslich am zweckmäfsigsten, den Organbrei mit dem doppelten Volum Alkohol zu extrahieren. Die folgenden Versuche mögen den Gang der Untersuchung illustrieren.

Versuch X.

Zur Verfügung stand ein alkoholischer Extrakt einer Rinderpankreasdrüse, über deren Behandlung keine näheren Angaben gemacht waren. Der

Extrakt wird mit einem Überschufs von Äther versetzt, wobei in büschelförmigen Nadeln ein weifser Körper ausfällt. Dieser wird im Vakuum getrocknet und liefert ein sehr hygroskopisches, schwach gelblich gefärbtes Pulver, von dem eine 2% Lösung hergestellt wird.

Tabelle X.

Lösung 2%	Rinderblut 8%		
0,5	1 ccm	komplett	sofortige Hämolyse
0,25	»	»	
0,125	»	»	
0,062	»	»	
0,031	»	»	
0,016	»	»	
0,008	»	fast komplett	
—	»	—	

Der auf die angegebene Weise dargestellte Stoff wirkt also noch in der Menge von 0,0001 g hämolytisch und zwar tritt die Hämolyse, wie dies für das Lezithid des Kobragiftes charakteristisch ist, sofort ein.

Die ätherische Lösung wird eingedunstet. Der Rückstand in Kochsalzlösung aufgenommen, wirkt nicht hämolytisch.

Versuch XI.

2 Pankreasdrüsen vom Rind liegen einen Tag auf Eis, werden dann zerkleinert und verbleiben so noch einen Tag im Keller. Dann Zusatz von wenig Kochsalzlösung und Fällung mit dem mehrfachen Volum Alkohol.

20 ccm Extrakt + 50 ccm Alkohol absol. Niederschlag A.

Filtrat versetzt mit äther. Niederschlag B. Der ätherische Abgufs wird bei 37° verdampft. Rückstand C.

A, B und C werden in je 4 ccm Kochsalzlösung aufgenommen und auf Rinderblut geprüft.

Tabelle XI.

Lösung	Rinderblut 8%	A	B	C
1	1 ccm	komplett	komplett	?
0,5	»	»	»	?
0,25	»	»	»	—
0,125	»	mäfsig	»	komplett
0,062	»	0	»	»
0,031	»	0	fast kompl.	»
0,016	»	0	Spur	»
0,008	»	0	Spürchen	»
0,004	»	0	0	wenig
—	»	0	0	0

Dieser Versuch zeigt, dafs aus der wässerigen alkoholischen Lösung das Hämolysin mit absolutem Alkohol fällbar ist. Ferner ist im Gegensatz zu dem vorigen Versuch die Ätherfällung eine sehr unvollständige. Es liefs sich leicht feststellen, dafs die unvollkommene Fällung durch den Wassergehalt des Alkohols bedingt ist.

20 ccm des alkoholischen Extraktes werden abgedampft, der Rückstand in absol. Alkohol aufgenommen, wobei ein Teil ungelöst bleibt. Die alkoholische Lösung wird zu je 2 ccm in Röhrchen verteilt und es kommt dazu 0,1, 0,2, 0,4 0,8 ccm Kochsalzlösung. Sodann wird mit 6 ccm Äther gefällt. Eine deutliche Fällung tritt nur in absolutem Alkohol ein. Die Lösungen mit 95%, 90%, 80% Alkohol geben eine abnehmende Trübung, während in 60% Alkohol überhaupt keine Fällung mehr erzielt werden kann.

Ich glaube auf Grund meiner Versuche, dafs aus Organen, die bei der Autolyse keine Fäulniserscheinungen zeigten und bei Einhaltung der richtigen Versuchsbedingungen das Hämolysin fast quantitativ durch Äther gefüllt werden kann. Bei der Fäulnis bilden sich anscheinend ätherlösliche hämolytische Stoffe, möglicher Weise Fettsäuren, die aus einer Zersetzung des Lezithins hervorgehen mögen und vielleicht mit den in der Milz gefundenen hämolytischen Stoffen identisch sind. Von einer ausführlichen Wiedergabe meiner übrigen zahlreichen Versuche, welche alle zu demselben Ergebnis führten, möchte ich absehen und sogleich zu den an Leber und Niere erhaltenen Resultaten übergehen.

Versuch XII.

Ein Hund wird durch Äther getötet. Ein Stück der frisch entnommenen Leber wird sofort mit der Fickerschen Maschine zerkleinert. 35 ccm Leberbrei werden mit 140 ccm Alkohol absol. versetzt, nach einem Tag wird die alkoholische Lösung abgesaugt. (A.) Ein anderes Stück wird in aseptischem Gefäfs 24 Stunden der Autolyse überlassen. Die mikroskopische Prüfung ergibt Bakterienfreiheit. Behandlung wie bei 1. (B.) Ein drittes Stück autolysiert 48 Stunden. Der ausgeprefste Organsaft enthält massenhaft Kokken. Im Innern ist das Organ jedoch mikroskopisch bakterienfrei. 28 ccm Organbrei werden mit 112 ccm absolutem Alkohol versetzt. (C).

Die Extrakte A, B, C werden zu je 20 ccm bei 36° verdampft, die Rückstände in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle XII.

	Hundeblut 3 %	A	B	C
0,125	1 ccm	komplett	komplett	komplett
0,062	»	»		
0,031	»	Spur	»	»
0,016	»	0	»	»
0,008	»	0	»	»
0,004	»	0	»	»
0,002	»	0	»	»
—	»	0	wenig	wenig
			0	0

Je 20 der Extrakte werden mit dem mehrfachen Volum Äther gefällt. Bei A entsteht keine Fällung, während bei B und C starke Niederschläge auftraten. Die Sedimente werden in 5 ccm Kochsalzlösung gelöst.

Tabelle XIII.

	Hundeblut 3 %	B	C
0,125	1 ccm	komplett	komplett
0,062	»	»	»
0,031	»	»	»
0,016	»	»	»
0,008	»	Spur	Spur
0,004	»	0	0
—	»	0	0

Aus der frischen Leber ist der alkoholische Extrakt aufserordentlich schwach hämolytisch, während auch hier bei der Autolyse eine starke Hämolysinbildung stattfindet. Das Hämolysin ist durch Äther fällbar, allerdings unvollkommen.

Versuch XIII.

Ein Hund wird aus der Carotis vollständig entblutet. Die Leber wird aseptisch entnommen, 1 Teil sogleich zerkleinert, andere Stücke der Autolyse überlassen.

I. Portion 36 g Leberbrei + 72 g ccm Alkohol absol. sofort.

II. Portion 32 g Leberbrei + 65 ccm Alkohol absol. nach 24 Stunden Autolyse bei 37° (aseptisch). Der ausgepreſste Organsaft enthält mikroskopisch einige Kokken.

III. Portion 48 Stunden Autolyse wird wegen Fäulnis nicht benutzt.

Die alkoholischen Lösungen werden bei 37° eingedampft, die Rückstände mit 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle XIV.

	Hundeblut 3%	A	B
0,125	1 ccm	0	komplett
0,062	»	0	»
0,031	»	0	»
0,016	»	0	»
0,008	»	0	mäſsig
0,004	»	0	0
0,002	»	0	0
—	»	0	0

Lösung B gibt mit Äther einen starken Niederschlag., Lösung A gibt keine Fällung.

In diesem Fall wirkt der alkoholische Extrakt des frischen Organs garnicht hämolytisch. Gleichzeitig mit der Hämolysinbildung tritt der mit Äther fällbare Körper auf.

Versuch XIV.

Die Nieren des Hundes werden aseptisch entnommen, die eine mit Quarzsand sofort verrieben, die andere 24 Stunden der aseptischen Autolyse überlassen. Die Organbreie werden mit der doppelten Menge Alkohol extrahiert, die alkoholischen Extrakte zu je 10 ccm bei 37° abgedampft, die Rückstände in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen. Ferner werden 10 ccm von Extrakt II mit einem Überschuſs von Äther gefällt; der Niederschlag in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle XV.

Extrakt	Hundeblut 3%	A	B	B Äther-fällung
1	1 ccm	0	komplett	komplett
0,5	»	0	»	»
0,25	»	0	»	0
0,125	»	0	»	0
0,062	»	0	0 ?	0
—	»	0	0	—

Auch hier in der frischen Niere kein Hämolysin, Auftreten bei der Autolyse, partielle Fällbarkeit durch Äther. Bei direkter Extraktion des Alkoholrückstandes mit Äther ergibt sich, daſs nur Spuren Hämolysin in Lösung gehen. Das Hämolysin ist also gröſstenteils in Äther unlöslich.

Fassen wir die Ergebnisse der Versuche über die alkohollöslichen Organhämolysine zusammen, so liefs sich feststellen:

1. Magen- und Darmschleimhaut enthalten im frischen Zustand ätherlösliche Hämolysine, wahrscheinlich Verbindungen der Ölsäure (Faust und Tallqvist).
2. Die Milz enthält im frischen Zustand keine Hämolysine; dieselben entstehen vielmehr erst bei der Autolyse und sind gröfstenteils ätherlöslich.
3. Die Hämolysine von Pankreas, Leber und Niere entstehen ebenfalls erst während der Autolyse, sind aber in Äther unlöslich.

Damit dürften verschiedene in der Literatur vorhandene Divergenzen zunächst in genügender Weise aufgeklärt sein. Auf die chemische Natur der bisher nicht beobachteten ätherunlöslichen Hämolysine, die mir gerade vom Standpunkt der Immunitätslehre das gröfste Interesse zu besitzen scheinen, kann ich erst eingehen, nachdem ich die hämolytischen Eigenschaften der alkoholunlöslichen Organbestandteile geschildert habe.

B. Untersuchung der alkoholunlöslichen Fraktionen auf Hämolysine.

Nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Korschun und Morgenroth, Levaditi, Tallqvist und Noguchi schien es, als ob mit den alkohollöslichen Stoffen die Kenntnis der Organhämolysine erschöpft sei; denn die abweichenden Resultate von Metschnikoff und Tarassewitsch waren anscheinend durch die Arbeit Levaditis in genügender Weise aufgeklärt worden. Wenn ich trotzdem die alkoholunlöslichen Fraktionen weiter untersuchte, so geschah dies in der Hoffnung, in den Organen Stoffe aufzufinden, die den aus der Immunitätslehre bekannten Serumhämolysinen näherstehen und daher vielleicht für die Genese dieser Substanzen einige Aufschlüsse zu geben geeignet wären. Es wurde dabei so verfahren, dafs die vollständig mit Alkohol und Äther erschöpften Organe getrocknet und dann mit dem 10—20 fachen Volum Aqua destillata extra-

hiert wurden. Diese Lösungen lieferten, mit Alkohol gefällt, ein sehr leicht in Kochsalzlösung lösliches Pulver, von dem 5% Lösungen in Anwendung kamen. Ich prüfte nach dieser Methode Milz, Leber, Niere, Mesenterialdrüsen, Thymus, Speicheldrüse, Knochenmark, Hoden, Gehirn, erzielte jedoch an allen diesen Organen völlig negative Resultate. Weder an sich, noch in Kombination mit Serum übten sie die geringste hämolytische Wirkung aus. Dagegen gelang es im Verlauf von Untersuchungen, die ursprünglich einen andern Zweck verfolgten, im Pankreas in der Tat ein Hämolysin von complexer Wirkung aufzufinden, dessen eingehendere Analyse denn auch zur Aufklärung der ätherunlöslichen, alkohollöslichen Organhämolysine führte. Aufser der hämolytischen Fähigkeit prüfte ich nämlich auch die antihämolytische Wirkung der mit Alkohol und Äther erschöpften Organe, da ja v. Dungern[1]), Hoke[2]) u. a. in den Zellen des Organismus complementbindende Stoffe nachgewiesen hatten. Während nun die Extrakte der oben erwähnten Organe keine oder ganz geringe antihämolytische Fähigkeiten zeigten, beobachtete ich beim Pankreasextrakt ein ganz eigentümliches Verhalten, welches aus der folgenden Tabelle erhellt:

Tabelle XVI.

Pankreas-extrakt	Meer-schwein-serum	Hammel-blut-Kaninchen-immun-serum	Hammel-blut 5%	
1	0,1 ccm	0,005 ccm	1 ccm	komplett
0,5	»	»	»	»
0,25	»	»	»	»
0,125	»	»	»	»
0,062	»	»	»	0
0,031	»	»	»	komplett
—	»	»	»	»

1) Münch. med. Wochenschr., 1900. Nr. 20 u. 28.
2) Zentralbl. f. Bakter., 1906.

Der Extrakt [1]) vermag also in der Menge von 0,062 ccm die Hämolyse vollständig zu hemmen, während bei gröfseren und kleineren Mengen komplette Hämolyse erfolgt.

Beim Durchsehen der Literatur bemerkte ich, dafs Klein [2]) in der eingangs zitierten Arbeit bereits im Jahre 1902 ganz die gleiche Beobachtung machte, ohne allerdings für die Erscheinung eine Erklärung zu versuchen.

Der naheliegende Gedanke war natürlich, dafs der Pankreasextrakt auf die Hammelblutkörperchen selbst hämolytisch wirke; doch konnte ich mich überzeugen, dafs der Extrakt selbst in den gröfsten Mengen Hammelblut nicht löste. Weiterhin glaubte ich, dafs in dem Pankreasextrakt eine komplementartig wirkende Substanz vorhanden sei; allein auch diese Annahme erwies sich als unrichtig, da der Extrakt zusammen mit spezifischem Ambozeptor Hammelblut nicht zu lösen vermochte.

Tabelle XVII.

Extrakt	Hammel-Kaninchen-serum	Hammel-blut 5%	
0,5 ccm	0,002 ccm	1 ccm	0
0,25 »	»	»	0
0,125 »	»	»	0
0,062 »	»	»	0
0,031 »	»	»	0
0,016 »	»	»	0
—	»	»	0

Dagegen trat die beobachtete Erscheinung der Hämolysine ein, als Pankreasextrakt und frisches normales Meerschweinserum (Komplement) dem Hammelblut zugesetzt wurde.

1) Über diese Versuche wurde in kurzer Form bereits in der Deutsch. Med. Wochenschr. 1907 No. 15 berichtet.

2) a. a. O.

Tabelle XVIII.

Extrakt	Meerschweinserum	Hammelblut 5%	
0,5	0,1 ccm	1 ccm	komplett
0,25	»	»	»
0,125	»	»	»
0,062	»	»	»
0,031	»	»	0
0,016	»	»	wenig
—	»	»	Spur

Auffallend war, dafs im Gegensatz zu den Versuchen mit Serumhämolysinen, die Hämolyse langsam verlief und erst nach 2 Stunden begann.

Damit war erwiesen, dafs der Pankreasextrakt die Stelle des Amboceptors bei der Hämolyse vertritt. In einer weiteren Reihe von Versuchen wurde nun festgestellt, dafs auch andere Blutarten (Meerschwein, Hund) in ziemlich gleicher Weise gelöst wurden. Von grofser Wichtigkeit war jedoch, dafs auch Ochsenblut, also das Blut der gleichen Spezies, hämolysiert wurde, womit der Nachweis eines nach Art der komplexen Hämolysine wirkenden Autolysins erbracht war.

Der Nachweis dieses zunächst den Serumhämolysinen durchaus ähnlichen Stoffes war nur möglich durch die Fraktionierung der Organextrakte mit verschiedenen Lösungsmitteln, da er bei Anwendung der gesamten Extrakte notwendigerweise durch die alkohollöslichen Hämolysine verdeckt werden mufste. Trotzdem werde ich später zu zeigen haben, dafs einzelne Autoren die Wirkungen dieses Stoffes bereits gesehen haben, wenn sie auch nicht in der Lage waren, ihn zu isolieren und seine Eigenschaften festzustellen.

Zunächst mufste nun untersucht werden, ob die hämolytische Substanz des Pankreasextraktes tatsächlich einen in den Organen gebildeten und noch nicht an das Serum abgegebenen Amboceptor darstellt oder ob sie vielleicht in einzelnen Punkten abweichende Eigenschaften besitzt. Ein charakteristisches Ver-

halten der Serumamboceptoren ist nun zunächst in ihrem Verhalten gegenüber der Wärme gegeben, indem dieselben im allgemeinen durch Temperaturen von 56—60° nicht alteriert werden. Doch gibt es auch hiervon Ausnahmen. So konnten Sachs[1]) beim Hundeserum, Neifser und Friedemann[2]) beim menschlichen Serum nachweisen, dafs dessen normale Amboceptoren bereits bei 56° erheblich geschädigt werden. Eine weitere Eigenschaft, der die Amboceptoren zum Teil ihren Namen verdanken, ist die, von den empfindlichen Blutarten gebunden zu werden. Es war daher geboten, die hämolytische Substanz des Pankreas auf Thermolabilität und Bindungsfähigkeit zu prüfen.

Tabelle XIX.

Extrakt	Meerschweinserum	Rinderblut 3%	Frischer Extrakt	½ Stde. auf 56° erwärmt
0,5	0,05 ccm	1 ccm	komplett	0
0,25	»		»	0
0,125			»	0
0,062		»	0	0
0,031	»		0	0
0,016	»	»	0	0
—	»	»	0	0

Tabelle XX.

Extrakt	Meerschweinserum	Hammelblutkörperchen 4%	Frischer Extrakt	4 Stdn. auf 45° erwärmt
0,5	0,05 ccm	1 ccm	komplett	0
0,25	»	»	»	0
0,125	»		»	0
0,062			f. kompl.	0
0,031	»		0	0
0,016	»	»	0	0
—	»		0	0

1) Berlin. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 9 u. 10.
2) Berlin. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 29.

Die Versuche zeigen, dafs die amboceptorähnliche Substanz im Pankreasextrakt sehr thermolabil ist und schon durch halbstündiges Erwärmen auf 56° oder vierstündiges Erwärmen auf 45° zerstört wird. Sie verhält sich in dieser Hinsicht entschieden anders als die bisher bekannten Amboceptoren; doch glaube ich, dafs damit noch nicht erwiesen ist, dafs sie mit diesen gar nichts zu tun hat; denn gerade das Verhalten gegen Wärme ist, solange nicht reine Substanzen vorliegen, sehr wenig geeignet zur Charakterisierung eines Stoffes und kann, wie noch zu zeigen sein wird, schon durch geringfügige Änderungen des Milieus ganz erheblichen Schwankungen unterliegen.

Der Beweis der Bindung kann in doppelter Weise geführt werden.

Digeriert man den Extrakt einige Zeit mit roten Blutkörperchen und trennt die Flüssigkeit durch Zentrifugieren von dem Bodensatz der Zellen, so kann man untersuchen, ob die wirksame Substanz aus dem Abgufs verschwunden ist und anderseits ob die Zellen die Fähigkeit angenommen haben, sich in frischem Meerschweinserum (Komplement) zu lösen.

Versuch V.

1 ccm 5 proz. Pankreasextrakt wird mit dem Sediment von 10 ccm Hammelblut 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur digeriert, zentrifugiert und die gleiche Prozedur wiederholt. Der Abgufs wird zu folgendem Versuch verwendet:

Tabelle XXI.

Extrakt	Meerschweinserum	Hammelblut 5%	Abgufs	Kontrolle
0,5	0,1 ccm	1 ccm	komplett	komplett
0,25	»	»	0	»
0,125	»	»	0	»
0,062	»	»	wenig	»
0,031	»	»	f. kompl.	0
0,016	»	»	komplett	wenig
—	»	»	»	Spur

Nach der Absorption war also in dem Abgufs nur noch 1/8 des ursprünglichen Hämolysins nachweisbar. Ich möchte von einer weiteren Anführung meiner sehr zahlreichen diesbezüglichen Versuche Abstand nehmen, und nur

erwähnen, dafs durchweg das Resultat festgestellt wurde, *dafs* erhebliche Teile des Hämolysins aus dem Abgufs verschwinden.

In einem weiteren Versuche wurden nun *je 1 ccm 5% Hammel*- und Rinderblut mit 0,25% Pankreasextrakt versetzt und 1½ *Stunden* bei Zimmertemperatur gehalten. Danach wird zentrifugiert, die *Sedimente* werden mit Kochsalzlösung gewaschen und mit 0,1 ccm Meerschweinserum versetzt. In beiden Fällen trat komplette Hämolyse ein.

In diesem Versuch liefs sich also in der Tat der Nachweis führen, dafs die wirksame Substanz des Pankreasextraktes von den Blutkörperchen gebunden werden kann. Allerdings zeigten weitere zahlreiche Versuche, dafs dieses Resultat kein konstantes ist, indem die verschiedenen Präparate sich in dieser Hinsicht nicht gleichartig verhielten. In einzelnen Extrakten war eine Beeinflussung der digerierten und gewaschenen Blutkörperchen überhaupt nicht zu konstatieren; in anderen wiederum lösten sich die gewaschenen Blutkörperchen in Kochsalzlösung allein auf, jedoch auch in diesen Fällen wurde die Hämolyse durch Serum sehr beschleunigt und erfolgte in reiner Kochsalzlösung erst nach 24 Stunden. Hingegen wirkte der Extrakt, wenn er nicht durch Zentrifugieren entfernt war, niemals hämolytisch, auch nicht nach langer Zeit. In diesen Fällen mufste also in den Blutkörperchen unter dem Einflufs des Extraktes sich bereits eine Änderung vollzogen haben, die nur infolge hemmender Einflüsse des Extraktes selbst nicht in der Hämolyse zur Erscheinung kam. Dafs in der Tat der Extrakt auch ohne Komplement auf die Blutkörperchen einzuwirken vermag, ergab sich leicht durch den folgenden Versuch:

Es wurden einmal Extrakt, Komplement und Blutkörperchen gleichzeitig gemischt, während in einem Parallelversuch der Extrakt vorher einige Zeit auf die Blutkörperchen einwirken konnte. Stets ergab sich, dafs im letzteren Fall die Hämolyse wesentlich schneller verlief.

Worauf die etwas abweichenden Resultate beruhen, liefs sich nicht mit Sicherheit feststellen; offenbar liegt eben in dem Extrakt ein Gemisch der verschiedensten Stoffe vor, die das Ergebnis beeinflussen können und in ihrem gegenseitigen Mengenverhältnis von postmortalen Veränderungen des Organs abhängen. Jedenfalls kann festgestellt werden, dafs die wirksame Sub-

stanz wie die Serumamboceptoren von den Blutkörperchen gebunden werden kann.[1])

In den bisherigen Versuchen hatte als Komplement lediglich Meerschweinserum, als das im allgemeinen wirksamste, gedient. Es war daher von Interesse, zu erfahren, in welcher Weise sich andere Tiersera in dieser Hinsicht verhalten. In der folgenden Tabelle sind die geringsten Mengen verzeichnet, in denen die Sera der verschiedenen Tiere noch vollständige Hämolyse im Verein mit dem Pankreasextrakt hervorrufen. Von dem Extrakt wurde in allen Versuchen 0,25 ccm benutzt, als Reagens diente 5% Rinderblut.

Tabelle XXII.

Kaninchen . . .	0,05	Hammel	—
Pferd	0,025	Huhn	0,01
Ziege	—	Gans	0,005
Rind	—		

Die verschiedenen Sera wirken sehr ungleich. Rind, Ziege, Hammel sind unwirksam. Dagegen ist es auffallend, daſs die Vogelsera in so auſserordentlich geringen Mengen wirken, da im allgemeinen die Vogelkomplemente für die Säugetieramboceptoren wenig geeignet sind. Schon dieser Umstand muſste miſstrauisch dagegen machen, daſs die Sera ihre komplettierenden Fähigkeiten dem Gehalt an Komplementen verdanken, und dieser Zweifel erwies sich auch als durchaus begründet.

Bekanntlich sind die Serumkomplemente auſserordentlich labile Körper, die schon beim Stehen, fast ausnahmslos aber beim Erhitzen auf 56—60° zugrunde gehen. Ich war daher sehr überrascht, als ich die Beobachtung machte, daſs die Aktivierung des Pankreasextraktes auch nach Einwirkung dieser Temperaturen erhalten blieb, ja daſs sogar Kochen die komplettierenden Eigenschaften nicht zu vernichten vermochte.[2])

1) Anmerkung während der Korrektur: Es liegen hier die Verhältnisse, offenbar ganz ähnlich wie beim Choleragift. Während Coca und v. Dungern (Münch. Med. Wochenschr. 1907) im Schlangengift eine amboceptorähnliche Substanz fanden, ist dieser Befund andern Autoren nicht gelungen. Es ist wohl das wahrscheinlichste, daſs auch hier die einzelnen Tierärzte sich verschieden verhalten.

2) Anmerkung: Ich möchte hier eine Beobachtung anführen, die mit älteren Befunden von Korschun und Morgenroth im Zusammenhang zu stehen scheint. Das gekochte Serum gibt mit dem Pankreasextrakt eine Füllung und es zeigt sich, daſs die hämolytische Wirkung lediglich in den Flocken des Niederschlages, nicht im Abguſs enthalten ist.

Tabelle XXIII.

Frisches Serum	1/2 Stde. auf 56°	1/2 Stde. auf 65°	10 Min. auf 100°
komplett	komplett	komplett	komplett

In jedes Röhrchen kommt 0,25 ccm Pankreasextrakt, 0,1 Meerschweinserum und 1 ccm 5% Ochsenblut.

Um nun die chemische Natur der komplettierenden Substanz näher zu bestimmen, wurden verschiedene Lösungsmittel in Anwendung gebracht. Die Sera wurden zunächst mit Alkohol gefällt. Der Alkohol wurde im Vakuum verjagt und der Rückstand in dem ursprünglichen Volum Kochsalzlösung aufgenommen. In einem anderen Teil der Fälle wurde der Rückstand des Alkoholextraktes mit Äther aufgenommen und der ätherische Extrakt wie der Rückstand auf Komplementfunktion geprüft. Der Versuch ergab, dafs die komplettierende Substanz quantitativ in Alkohol und in Ather übergeht.

Von grofsem Interesse ist es, dafs auch aus dem im frischen Zustande unwirksamen Rinder- und Hammelserum durch Alkoholextraktion sich komplettierende Stoffe gewinnen lassen.

Der Gang dieser Untersuchungen erinnert sehr an den Weg, auf dem es Kyes[1]) gelang, die komplettierenden Eigenschaften des Lezithins für Kobragift zu entdecken. Auch in jenem Fall erwies sich das Komplement als koktostabil, alkohol- und ätherlöslich, und es lag daher aufserordentlich nahe, auch die komplettierende Substanz für den Pankreasextrakt im Lezithin zu vermuten.

Ich machte deshalb Versuche mit dem im Handel vorhandenen Lezithinpräparat Agfa, konnte aber auch bei Anwendung in den verschiedensten Mengenverhältnissen keine komplettierende Wirkung feststellen. Da ich vermutete, dafs möglicherweise in dem ziemlich unreinen Rohprodukt ein die Hämolyse hemmender Stoff vorhanden sein könnte, so stellte ich mir nach einem von Bergell angegebenen Verfahren mit Hilfe des Kadmiumsalzes ein gereinigtes Präparat her, erzielte aber auch mit diesem keine

1) a. a. O.

besseren Resultate. Es war nun weiter daran zu denken, dafs möglicherweise die Lezithine bei den verschiedenen Tierarten eine abweichende Zusammensetzung besitzen könnten. Es ist ja bekannt, dafs bei den einzelnen Lezithinen grofse Verschiedenheiten in bezug auf die im Molekül vorhandenen Fettsäuren vorkommen können. Da die Schlangen als Reptilien den Vögeln weit näher stehen als den Säugetieren, so war in Erwägung zu ziehen, ob nicht das Lezithin aus Eigelb (Lezithin Agfa) blofs auf das dem Schlangenorganismus entstammende Kobratoxin, nicht aber auf den im Pankreas der Säugetiere vorhandenen Stoff einzuwirken imstande sei. Aus diesem Grunde prüfte ich auch noch ein Lezithinpräparat aus Schafshirn, das mir von Herrn Prof. Sachs, Frankfurt a. M., freundlichst zur Verfügung gestellt wurde, fand aber auch dieses wirkungslos. Die obige Vermutung konnte ich auch dadurch widerlegen, dafs ich Alkohol- und Ätherextrakte aus Eigelb herstellte, die völlig unwirksam waren, während die in gleicher Weise bereiteten Extrakte aus Hühnerserum gut wirkten.

Da nach diesen Versuchen das Lezithin die komplettierende Substanz nicht sein konnte, habe ich noch eine Reihe anderer Stoffe geprüft, Cholestearin, Mischungen von Cholestearin und Lezithin, Eierklar; alle jedoch mit völlig negativem Erfolg. Es blieb also nichts anderes übrig, als zunächst die komplettierende Substanz des Serums möglichst weitgehend zu isolieren, um ihre Eigenschaften näher bestimmen zu können.

Versuch XV.

100 ccm Hammelserum werden mit dem sechsfachen Volum Alkohol gefällt, das Filtrat im Vakuum bei 40° eingeengt. Es fällt dabei ein schneeweifser kristallinischer Körper aus, der abgesaugt wird, dieser ist löslich in heifsem, unlöslich in kaltem Alkohol, die kristallinischen Blättchen röten sich auf Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure; doch färbt sich eine Lösung in Chloroform durch Schwefelsäure nicht rot, sondern braun. Offenbar handelt es sich um einen dem Cholestearin verwandten Körper, vielleicht um einen Ester desselben. Der Körper wird in ca. 7 ccm Alkohol unter Kochen gelöst und mit 20 ccm Kochsalzlösung versetzt, wobei sich eine dichte Emulsion bildet. Diese wirkt weder hämolytisch noch vermag sie den Pankreasextrakt zu aktivieren.

Von dem Rest wird der 10. Teil entnommen, der Alkohol verjagt, der Rückstand in 10 ccm Kochsalzlösung aufgenommen. — *Alkoholextrakt ohne Ausfallkörper.*

Ferner werden 5 ccm Hammelserum mit dem siebenfachen Volum Alkohol gefällt, das Filtrat abgedampft, der Rückstand in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen. — Alkoholextrakt.

Tabelle XXIV. — Alkoholextrakt.

Extrakt	Ochsenblut 2,5%	Pankreasextrakt	Mit Pankreasextrakt	Ohne Extrakt
0,1	1 ccm	0,25 ccm	komplett	Spur
0,5	»	»	»	0?
0,25	»	»	»	0
0,125	»	»	Spur	0
—	»	»	0	0

Tabelle XXV. — Alkoholextrakt ohne Ausfallkörper.

Extrakt	Rinderblut 2,5%	Pankreasextrakt	Mit Extrakt	Ohne Extrakt
1	1 ccm	0,25 ccm	komplett	komplett
0,5	»	»	»	Spur
0,25	»	»	»	0
0,125	»	»	»	0
—	»	»	0	0

Nach dem Ausfallen der Cholestearinverbindung wirkt also der Extrakt stärker komplettierend und in gröfseren Mengen selbst hämolytisch. Es scheint also, als ob durch den ausgefallenen Stoff eine Hemmung beseitigt worden ist.

Im weiteren suchte ich nun festzustellen, ob die komplettierende Substanz sich etwa vom Lezithin trennen läfst. Zu diesem Zwecke wurde das alkoholische Filtrat noch stärker eingeengt und dann mit dem mehrfachen Volum Azeton gefällt, wobei ein reichlicher weifser Niederschlag ausfällt, der abgesaugt und in 50 ccm Kochsalzlösung gelöst wird. — Azetonniederschlag.

Der Rückstand des im Vakuum verdampften Filtrates wird ebenfalls in 50 ccm Kochsalzlösung gelöst. — Azetonfiltrat.

Der Azetonniederschlag wirkte weder selbst hämolytisch, noch vermochte er den Pankreassaft zu aktivieren. Die Wirkung des Filtrates erhellt hingegen aus der folgenden Tabelle:

Tabelle XXVI. — Azetonfiltrat.

Filtrat	Pankreas-extrakt	Rinderblut 2,5 %	Mit Extrakt	Ohne Extrakt
0,25	0,25 ccm	1 ccm	komplett	komplett
0,125	»	»	»	mäſsig
0,062	»	»	stark	0
0,031	»	»	0	0
—	»	»	0	0

Da Lezithin in Azeton unlöslich ist, die komplettierende Substanz dagegen quantitativ sich im Filtrat vorfindet, so schien es zunächst, als ob auf diesem Wege eine Trennung des gesuchten Stoffes vom Lezithin gelungen sei. Dieser Schluſs erwies sich jedoch als Täuschung. Als ich nämlich den Niederschlag und das Filtrat auf seine komplettierenden Eigenschaften für Kobragift prüfte, zeigte es sich, daſs diese ebenfalls lediglich an dem Filtrat hafteten. Es muſste also das Lezithin in Lösung geblieben sein. Wir begegnen hier der auf dem Gebiet der Lipoidchemie so häufig beobachteten Erscheinung, daſs verschiedene Stoffe sich in ihren Löslichkeitsverhältnissen gegenseitig beeinflussen. Die bekannten Löslichkeiten gelten daher nur für die reinen Stoffe. Daſs diese Vermutung für den vorliegenden Fall in der Tat zutrifft, lieſs sich leicht durch eine kleine Modifikation des obigen Versuches beweisen. Als ich nämlich den alkoholischen Extrakt vollständig abdampfte und den Rückstand mit Azeton behandelte, zeigte es sich, daſs nunmehr die wirksame Substanz und mit ihr das Lezithin vollständig ungelöst blieb.

Vergleichen wir nun die einzelnen Serumfraktionen, so ergibt sich folgendes Bild:

Das frische Serum besitzt keine komplettierende Funktion, ziemlich stark wirkt schon der alkoholische Extrakt, und nun folgen in wachsender Stärke der alkoholische Extrakt nach Ausfallen der Cholestearinverbindung und nach Entfernung des Azetonniederschlages. Je weitgehender die unwirksamen Stoffe entfernt werden, um so stärker wirkt (im ursprünglichen Volum gelöst) die komplettierende Substanz. Es kann sich also bei der eingeschlagenen Methode nicht um eine einfache Reinigung handeln, sondern es müssen gleichzeitig hemmende Stoffe entfernt worden sein. Noch auffallender ist aber, daſs in dem Maſse, indem die Reinigung fortschreitet, die komplettierende Substanz auch ohne den Pankreasextrakt hämolytische Eigenschaften gewinnt. Während bei dem ursprünglichen alko-

holischen Extrakt das Vierfache der vollständig komplettierenden Menge nur Spuren von Hämolyse hervorrief, wirkte nach Ausfallen der Cholestearinverbindung und des Azetonniederschlages schon die doppelte Menge komplett hämolytisch. Danach hat es also ganz den Anschein, als ob durch die Einwirkung des Pankreasextraktes auf Serum gar keine Neubildung eines hämolytischen Stoffes stattfindet. Dieser ist offenbar bereits im Serum vorhanden und in seiner Wirkung nur durch antagonistisch wirkende Substanzen verdeckt. Entfernt man diese durch Anwendung verschiedener Lösungsmittel oder zerstört man sie durch den Pankreasextrakt, so kommt die hämolytische Wirkung zum Vorschein.

Wenn diese Vorstellung richtig war, so mufste das nach Einwirkung des Pankreasextraktes auf das Serum entstehende Hämolysin die gleichen oder ähnliche Eigenschaften besitzen wie die komplettierende Substanz des Serums selbst. Diese Schlufsfolgerung konnte nun Herr Dr. Dobrowolski in Versuchen, die er a. a. O. in extenso publizieren wird, in der Tat bestätigen, soweit wenigstens die Löslichkeitsverhältnisse in Betracht gezogen werden. Wird nämlich die Mischung von Serum und Extrakt, nachdem sie etwa 4 Stunden gestanden hat, mit Alkohol gefällt, so ergibt sich, dafs die gesamte Hämolysinwirkung in den Alkohol übergeht. Der Rückstand des alkoholischen Filtrates läfst, in Methylalkohol aufgenommen, auf Ätherzusatz einen massigen weifsen Niederschlag ausfallen, der jedoch hämolytisch vollständig unwirksam ist. Vielmehr enthält der geringe aus der ätherischen Lösung verbleibende Rückstand die gesamte Hämolysinmenge. Wie die komplettierende Substanz des Serums ist also auch die durch komplexe Wirkung des Pankreasextraktes und des Serums entstehende Substanz ätherlöslich.

Durch die Untersuchungen von Noguchi und Liebermann wissen wir nun, dafs in der Tat im Serum hämolytische Stoffe enthalten sind in Gestalt der Seifen, und dafs deren hämolytische Wirkung durch Serum gehemmt wird. An welchen Stoffen diese Hemmung haftet, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Wahrscheinlich sind daran sowohl die Eiweiſskörper als auch die alkohollöslichen Stoffe beteiligt. Auf Grund der oben gegebenen Analyse der Versuche halte ich es für sehr wahrscheinlich, daſs auch die den Pankreasextrakt aktivierende Substanz des Serums zu den Seifen gehört.

Welche Rolle spielt nun aber dabei der Pankreasextrakt? Es ist wohl naheliegend, daran zu denken, daſs dem Fermentgehalt des Extraktes hierbei eine groſse Bedeutung zukommt, und zwar muſste in erster Linie die tryptische und lipolytische Funktion in Betracht gezogen werden, welche das Präparat in sehr ausgesprochenem Maſse besitzt. Wir müssen uns jedenfalls vergegenwärtigen, daſs die Eiweiſsstoffe und die Lipoide des Serums durch den Pankreasextrakt nicht unbeeinfluſst bleiben, und ich halte es nach Berücksichtigung aller Tatsachen für das wahrscheinlichste, daſs die genannten Stoffe unter dieser Einwirkung ihre hemmende Wirkung gegenüber der Seifenhämolyse verlieren. Dieser Vorstellung entspricht auch der zeitliche Verlauf der Serum-Pankreashämolyse, die im Gegensatz zur spezifischen Hämolyse stets erst nach einer Inkubationszeit von $1^1/_2$ bis 2 Stunden auftritt. Läſst man hingegen den Pankreasextrakt erst längere Zeit auf das Serum einwirken und setzt dann die Blutkörperchen hinzu, so erfolgt die Hämolyse sehr rasch.

Gegen die Annahme eines fermentativen Prozesses könnte vielleicht die Bindungsfähigkeit der wirksamen Substanz an die Blutkörperchen angeführt werden. Diese Bindung ist aber nicht so unerklärlich, wenn wir uns vergegenwärtigen, daſs im allgemeinen Fermente von ihren Substraten absorbiert werden, und ich brauche in dieser Hinsicht wohl bloſs an die Fixierung der tryptischen Fermente durch Fibrinflocken zu erinnern. Daſs in der Tat die tryptische Funktion des Pankreasextraktes durch Digerieren mit Blutkörperchen eine Abschwächung erfährt, konnte ich sogar direkt experimentell nachweisen.

Versuch XVI.

0,25 ccm Pankreasextrakt + 1,75 ccm Na Cl 0,85% + 2 Tropfen gewaschenes konzentriertes Meerschweinblut stehen 1 Stunde bei Zimmertemperatur und werden dann zentrifugiert. Der Abguſs wird auf sein Verdauungsvermögen für Thymolgelatine geprüft. Als Kontrolle dient die gleiche Lösung ohne Blut.

Tabelle XXVII.

Abgufs 1 ccm	Null. 0,85 %	Thymol-gelatine 7 %	Abgufs	Kontrolle
1 : 512	1 ccm	1 ccm	flüssig	flüssig
1 : 1024	"	"	"	"
1 : 2048	"	"	flüssig	"
1 : 4096	"	"	beinahe fest	flüssig
1 : 8192	"	"	fest	beinahe fest
—	"		"	fest

Die Röhrchen wurden 3 Stunden bei 37° und dann bis zum nächsten Tag im Keller gehalten.

Das tryptische Ferment erfährt also durch die Digerierung mit Blutkörperchen eine gar nicht unerhebliche Abschwächung; ob es sich dagegen um eine wirkliche Bindung handelt, ist zweifelhaft, da die mehrfach gewaschenen Blutkörperchen kein Lösungsvermögen für Gelatine besafsen. Wahrscheinlich ist das Ferment nur so locker absorbiert, dafs es durch öfteres Waschen wieder entfernt werden kann.

Jedenfalls beweist dieser Versuch, dafs die experimentell erwiesene Bindungsfähigkeit des Hämolysins mit der Annahme eines fermentativen Prozesses in keinem Widerspruch steht, wenn es auch als wahrscheinlich gelten mufs, dafs die Bindung des Fermentes an die Blutzelle nicht wie die des Amboceptors bei der spezifischen Serumhämolyse als notwendige Vorbedingung des hämolytischen Prozesses anzusehen ist.

Es könnte den Anschein haben, als ob durch die eingehende Analyse der Serum-Pankreashämolyse dieser jede Beziehung zur spezifischen Hämolyse und damit zur Immunitätslehre überhaupt genommen worden sei, dem ist aber meiner Ansicht nach nicht so. Die Vorstellungen, welche wir für die spezifische Hämolyse auf Grund der Ehrlichschen Seitenkettentheorie besitzen, sind ja in der Tat geeignet, dem experimentellen Material in weitgehendem Mafse gerecht zu werden; aber es darf nicht vergessen werden, dafs sie doch über den eigentlichen Chemismus der Reaktion, solange exakte chemische Untersuchungen nicht vor-

liegen, nichts aussagen können und daher die Möglichkeit besteht, dafs auch dort die Verhältnisse komplizierter liegen und im Rahmen der Ehrlichschen Vorstellungen fermentative oder, allgemein gesagt, Spaltungsvorgänge eine Rolle spielen. Haben doch in neuerster Zeit die unter Morgenroths Leitung ausgeführten Versuche von Ferrata[1]), ferner die Arbeiten von Sachs und Teruuchi[2]), Hecker[3]), Brand[4]), ergeben, wie aufserordentlich verwickelt allein der Vorgang der Komplementwirkung ist. Wenn auch zwischen der Pankreas-Serumhämolyse und der spezifischen Hämolyse in vielen Punkten Unterschiede bestehen, so scheint mir doch die Aufklärung einer Reaktion, welche äufserlich vollständig nach dem Typus einer Amboceptor-Komplementhämolyse verläuft, auch für die weitere Erforschung der spezifischen Hämolyse Gesichtspunkte zu liefern.

Ganz allgemein hat in neuester Zeit Neuberg mit seinen Mitarbeitern die Hämolyse mit fermentativen Vorgängen, und zwar speziell mit der Lipolyse, in Zusammenhang gebracht. Neuberg und Rosenberg[5]) fanden nämlich, dafs eine Reihe von Substanzen, welche hämolytische oder agglutinierende Eigenschaften für Blutkörperchen besitzen, auch Lipasen enthalten; wenigstens konnten sie dies Verhalten für Rizin, Krotin, Schlangengift und Bienengift feststellen. Sie sprechen daher die Vermutung aus, dafs hämolytische und lipolytische Eigenschaften stets zusammen vorkommen, wenn sie auch über den Zusammenhang zwischen beiden keine bestimmteren Vorstellungen äufsern. Bald nach dem Erscheinen meiner ersten Mitteilung fanden dann auch Neuberg und Reicher[6]) unabhängig von mir im Pankreas ein Hämolysin, ohne allerdings über den Mechanismus seiner Wirkung nähere Angaben zu machen. War die theoretische Voraussetzung der Autoren richtig, so mufsten sich vor allem auch in den spezifischen hämolytischen Immunseris lipo-

1) Berlin. klin. Wochenschr., 1907.
2) Ebenda.
3) a. a. O.
4) Berlin. klin. Wochenschr., 1907.
5) Berlin. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 2.
6) Zeitschr. f. Biochemie, Bd. IV, J. 2 u. 3, 1907.

lytische Wirkungen in verstärktem Grade nachweisen lassen, und diesen Beweis glauben Neuberg und Reicher[1]) in der Tat erbracht zu haben.

Die Neubergsche Ansicht hat vom theoretischen Standpunkt manches Bestechende. Da wir durch die Untersuchungen Pascuccis[2]) wissen, daſs die Fermente der Erythrozyten zu 30% aus lipoiden Stoffen bestehen, so ist es durchaus verständlich, wenn lipolytische Fermente auf die Durchlässigkeit der Zellmembran von Einfluſs sind. Daſs daher im allgemeinen Lipasen auch hämolytisch und agglutinierend wirken können, ist eine Möglichkeit, die man bis zum Beweise des Gegenteils wohl zugeben kann. Ob aber auch das Umgekehrte richtig ist, ob also nur dort Hämolyse auftritt, wo Lipasen vorhanden sind, muſs doch im Hinblick auf die zahlreichen hämolytischen Stoffe von sehr einfacher Konstitution stark bezweifelt werden. Vor allem scheint es mir sehr gewagt, die Wirksamkeit der hämolytischen Sera einfach mit ihrem Lipasegehalt in Zusammenhang zu bringen. Gegen eine so einfache Vorstellung spricht schon die komplizierte Natur der Serumhämolyse und die Spezifität der Reaktion, die durch die Annahme Neubergs keine Erklärung erhält. Dann aber dürften die Experimente von Neuberg und Reicher nicht geeignet sein, die daraus gezogenen Schlüsse zu rechtfertigen. Denn die Autoren benutzen zu ihren Versuchen in den allerwenigsten Fällen hämolytische Sera, meistens hingegen solche Immunsera, die wie das Diphterieserum und das Schweinerotlaufserum gar keine hämolytischen, ja nicht einmal bakterizide Eigenschaften besitzen. Wenn daher zwischen normalen Seris und Immunseris ein Unterschied im Lipasengehalt besteht, so würden die Versuche von Neuberg und Reicher eher beweisen, daſs diese Lipasen mit den Immunkörpern, speziell den hämolytischen, nichts zu tun haben.

Dagegen gestattet die indirekte Rolle, welche die Fermente bei der Pankreashämolyse spielen, eine Anknüpfung an die Vor-

1) Münch. med. Wochenschr., 1907.
2) a. a. O.

stellungen von Liebermann[1]) und Noguchi[2]) über die Serumhämolyse, ja der Pankreasextrakt übernimmt sogar direkt die Funktion, welche die genannten Autoren dem Amboceptor zuschreiben: die inaktive Serumseifenmischung zu spalten und dadurch hämolytisch wirksam zu machen. Gerade wegen der erheblichen Verschiedenheiten, welche zwischen der Serum- und Pankreashämolyse nachgewiesen werden konnten, glaube ich jedoch, dafs bei der spezifischen Hämolyse die Verhältnisse denn doch so einfach nicht liegen, umsomehr, als das experimentum crucis von Noguchi und Liebermann, die Hämolyse von sensibilisierten Blutkörperchen durch inaktive Serumseifengemische, in einer Arbeit aus dem Ehrlichschen Institut von Hecker[3]) nicht bestätigt werden konnte und auch mir nicht gelang.

Möglicherweise liegt in dem Pankreashämolysin eine Vorstufe der Serumamboceptoren vor[4]), und damit würde sich vielleicht das wechselnde Verhalten erklären, welches die verschiedenen Präparate gerade in bezug auf die Bindungsfähigkeit zeigten. Man würde so zu der Vorstellung gedrängt, die vielleicht zunächst etwas fremdartig anmutet, eine besonders lebhafte Bildung von Amboceptoren gerade in der Bauchspeicheldrüse anzunehmen. Wenn wir uns jedoch vergegenwärtigen, dafs für die Hämolysine kein einziges Organ auch nur mit einem Schein von Berechtigung auf Grund experimenteller Untersuchungen als Bildungsstätte angesprochen werden kann, so liegt kein Grund vor, ein Organ, das durch seinen Gehalt an den verschiedensten Fermenten den Beweis für die Lebhaftigkeit und feine Differenzierung seines Zellstoffwechsels erbracht hat, bei der Antikörperbildung zu vernachlässigen. Vielleicht wäre auch daran zu denken, dafs die starke Herabsetzung der natürlichen Resistenz, welche nach Pankreasexstirpation auftritt, mit einer

---

1) a. a. O. 2) a. a. O. 3) a. a. O.

4) Anmerkung während der Korrektur: Im Zusammenhang hiermit möchte ich bemerken, dafs neuerdings Friedberger und Seelig (Zentralbl. f. Bakt. 1908, Bd. 46, H. 5) die einfachen Hämolysine der Kaltblüter, die Toyolecithide und komplexen Serumhämolysine in einen psylogenetischen Zusammenhang bringen.

antikörperbildenden Funktion der Bauchspeicheldrüse in Zusammenhang stehen könnte. Doch bedarf eine solche Annahme natürlich weiterer experimenteller Begründung.

III. Über die hämolytischen Eigenschaften des Pankreassaftes.

Zugleich ein Beitrag zur Lezithidfrage.

Nachdem in der Drüsensubstanz der Bauchspeicheldrüse ein Hämolysin nachgewiesen war, das nach seiner Wirkungsart den komplexen Hämolysinen zugeteilt werden mufs, war es natürlich von grofsem Interesse, zu untersuchen, ob diese Substanz auch in dem nach aufsen entleerten Sekret der Drüse anzutreffen ist. Gerade bei dem vermuteten Zusammenhang zwischen fermentativer und hämolytischer Wirkung war die Entscheidung dieser Frage von besonderer Wichtigkeit. Aber auch von mehr vergleichend physiologischem Gesichtspunkt aus konnte eine derartige Untersuchung Interesse beanspruchen, nachdem bei allerdings sehr fernstehenden Tieren, den Schlangen [Flexner und Noguchi[1]), Calmette[2]), Kyes[3])] und den Bienen [Morgenroth und Carpi[4])] in besonders umgewandelten Drüsen des Verdauungskanals hämolytische Stoffe nachgewiesen waren. In der Tat deckten die im folgenden mitzuteilenden Versuche ganz unerwartet nahe Beziehungen zwischen den Sekreten so verschiedener Provenienz auf.

Der Pankreassaft stammte von einem Hund mit Pawlowscher Fistel und wurde mir von Herrn Dr. Grafe freundlichst zur Verfügung gestellt; er stand bereits einige Zeit unter Toluol und besafs deutliche proteolytische Eigenschaften. Der folgende Versuch zeigt nun in Übereinstimmung mit älteren Beobachtungen von Delezenne[5]) und Matthes[6]), dafs der Saft allein keine oder eine sehr geringe Hämolyse herbeizuführen imstande

1) Univ. of Penns. med. Bibl., Nov. 1902 und Juli, August 1903.
2) C. r. de l'acad. des sociétés, 1902, Bd. 134, Nr. 14.
3) a. a. O.
4) Berlin. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 44.
5) C. r. d. la Soc. de Biol., Bd. 55.
6) Münch. med. Wochenschr., 1902, S. 8 und S. 698.

ist. Dagegen läſst sich seine Wirkung durch Hinzufügen von 0,05 ccm Meerschweinserum auf das 50 fache steigern.

Tabelle XXVIII.

Pankreassaft	Rinderblut 4% = 0,05 Meerschweinserum		
0,5	1 ccm	komplett	komplett
0,25	»	»	0
0,125	»	»	0
0,062	»	»	0
0,031	»	»	0
0,016	»	»	0
0,008	»	fast komplett	0
—	»	0	0

Nach 3 Stunden bei 37°.

Auch der Pankreasfistelsaft wirkt also nach Art der komplexen Hämolysine, und es schien somit, als ob diese am Fistelsaft gewonnenen Resultate nur eine Bestätigung und Wiederholung der Beobachtungen an dem Drüsenextrakt seien. Ein überraschendes Ergebnis trat aber nun zutage, als ich auch hier die Aktivierung durch Lezithin versuchte.

Tabelle XXIX.

Abfallende Mengen Lezithin. Konstante Mengen Fistelsaft.

Lezithin Apha 0,1%	Rinderblut 4%	+ 0,25 Fistelsaft	
1	»	komplett	komplett
0,5	1 ccm	»	0
0,25	»	»	0
0,125	»	»	0
0,062	»	»	0
0,031	»	0	0
—	»	0	-

Tabelle XXX.

Pankreassaft	Kaninchenblut 5%		+ 0,25 ccm Lezithin 0,2%
0,5	1 ccm	0	komplett
0,25	»	0	»
0,125	»	0	»
0,062	»	0	stark
0,031	»	0	0
0,016	»	0	0
—	»	0	0

2 Stunden bei 37°.

Während beim Drüsenextrakt das Lezithin versagte, findet hier wie beim Kobragift eine kräftige Aktivierung durch Lezithin statt.[1])

Wir können also in toxikologischer Hinsicht den Pankreassaft der Säugetiere mit dem Giftsekret der Schlangen in Parallele stellen, umsomehr als auch im Tierkörper, wie ich bereits in der I. Mitteilung berichtete, die Wirkungen des Pankreasextraktes sehr ähnlich denen sind, die man durch Injektion des Crotalusgiftes erzielen kann. In beiden Fällen sterben die Mäuse unter Lähmungserscheinungen, und bei der Sektion findet sich Unterhautzellgewebe und Peritoneum von Blutungen durchsetzt. Eine sehr eigentümliche Wirkung hat der Pankreasextrakt auf die Haare. Auch bei Injektion unter die Rückenhaut beobachtet man einen totalen Haarausfall an der Bauchseite des Tieres, der sich auch in symmetrischer Weise auf die ventrale Seite der Extremitäten fortsetzt.

War damit der Nachweis eines Toxolezithids im Pankreassaft erbracht, so war es von Interesse zu untersuchen, ob dieses in seinen Eigenschaften mit dem von Kyes beim Kobragift beschriebenen Körper übereinstimmt. Kyes hatte nämlich gefunden, dafs bei der Einwirkung von Kobragift auf Lezithin ein neuer Stoff entsteht, der in vielen Eigenschaften völlig von den Ausgangsmaterialien abweicht und an dem die hämolyptische Wirkung haftet. Diesen neuen Körper hatte er als »Lezithid des Kobragiftes« bezeichnet. Seine Darstellung gelingt, wenn eine Mischung von Kobragift und Lezithin nach mehrstündigem Kontakt mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösung mit Äther gefüllt wird. Man erhält dann einen weifsen Niederschlag, der schon in den kleinsten Mengen hämolytisch wirkt. Bei wenig Material kann man nach den Angaben von Kyes auch so vorgehen, dafs die Kobragift-Lezithinmischung zunächst mit Äthylalkohol versetzt und dieser nach Abfiltrieren

1) Durch vorsichtige Neutralisierung wurde festgestellt, dafs die Alkaleszenz bei der Hämolyse durch Pankreassaft keine Rolle spielt. Im Gegenteil scheint das Alkali einen gewissen Schutz auszuüben.

der albuminoiden Niederschläge mit Äther gefüllt wird. Leider hatte ich zur Zeit meiner ersten Mitteilung nicht Pankreassaft in genügenden Mengen zur Verfügung, um diesen Versuch auszuführen, und mufste mich daher mit dem Hinweis darauf begnügen. Kurz nachher wurde mir die Ausführung des Experimentes durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Bial ermöglicht, welcher mir eine ausreichende Menge eines älteren, unter Toluol aufbewahrten Fistelsaftes überliefs.

Versuch XVII.

1. 2 ccm Pankreassaft + 2 ccm Lezithinlösung (20 % in Methylalkohol).
2. 2 ccm Pankreassaft + 2 ccm Äthylalkohol.
3. 2 ccm Kochsalzlösung + 2 ccm Lezithinlösung.

Nachdem die Proben 3 Stunden bei 37° gestanden haben, Fällung mit 20 ccm Äthylalkohol. Der sehr geringe Niederschlag wird abfiltriert. Die Filtrate werden mit dem mehrfachen Volumen Äther gefällt. Die Niederschläge werden in je 2 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle XXXI.

Lösung des Niederschlags	Kaninchenblut 5 %	Lösung I	Lösung II	Lösung III
1	1 ccm	stark	0	0
0,5	»	mäfsig	0	0
0,25	»	Spürchen	0	0
0,125	»	0	0	0
0,062	»	0	0	0
—	»	0	0	0

Der entstandene Niederschlag enthält also die hämolytische Wirkung, während Lezithin und Pankreassaft, jedes für sich in der gleichen Weise behandelt, keine wirksamen Substanzen liefern.

Versuch XVIII.

2,25 ccm Pankreassaft werden mit 1 ccm 2 proz. methylalkoholischer Lezithinlösung versetzt. 3 Stunden bei 37°, über Nacht im Eisschrank. Fällung mit 20 ccm Äthylalkohol, Versetzen des Filtrates mit Äther; Aufnehmen des entstandenen Niederschlages in 2 ccm Kochsalzlösung.

Tabelle XXXII.

Lezithid	Kaninchenblut 5%	Lösung
1	1 ccm	komplett
0,5	»	»
0,25	»	stark
0,125	»	Spürchen
0,062	»	0
0,031	»	0
—	»	0

Bald nach dem Erscheinen meiner ersten Mitteilung berichtete Wohlgemuth [1]) über Versuche, in denen er unabhängig von mir, auf Grund der von Neuberg vermuteten Beziehungen zwischen Lipolyse und Hämolyse zur Auffindung des Lezithids im Pankreassaft gelangt und dasselbe auch bereits nach der Kyesschen Methode darstellt. Ich kann in diesem letzten Punkt die Angaben des Autors also vollständig bestätigen.

Bei der starken lipolytischen Wirkung des Pankreassaftes, der sich auch das Lezithin nicht entzieht, war es natürlich naheliegend, die hämolytischen Eigenschaften des Pankreasaftes mit seinem Lipasegehalt, die Lezithidbildung mit der Zersetzung des Lezithins in Zusammenhang zu bringen. Hierfür liefern auch die Versuche Wohlgemuths einen Anhalt, welcher die Hämolyse durch Pankreassaft sehr erheblich, durch ein die Lipose aktivierendes Salz, das Mangansulfat verstärken konnte. Eine derartige Annahme zieht aber auch für die Beurteilung des Kobralezithids wichtige Folgen nach sich, und ich mufs daher auf diesen Stoff, der nicht nur für die theoretische Immunitätslehre, sondern auch für Fragen der allgemeinen Physiologie grofses Interesse besitzt, näher eingehen.

Kyes, der Entdecker der Kobragift aktivierenden Eigenschaften des Lezithins zweifelte nicht daran, dafs in dem Lezithid eine chemische Verbindung zwischen einer Toxinkomponente des Kobragiftes und dem Lezithin vorliege. Die völlig neuen Eigenschaften, welche das Lezithid in bezug auf Löslichkeit und Giftwirkung gegenüber den Ausgangsmaterialien, Kobragift und Lezithin, besitzt, bestimmten ihn zu dieser Ansicht ebenso sehr, wie die Möglichkeit, mit dem Kobralezithid durch Immunisierung einen spezifischen Antikörper zu erzeugen, wodurch der Toxincharakter des Kobralezithids

1) Zeitschr. f. Biochem. 1907, Bd. IV, Heft 2 u. 3.

erwiesen schien.[1]) Die meisten Autoren haben sich dieser Ansicht angeschlossen, wenn auch vielleicht die spezielle Auffassung des Kobragiftes als Amboceptor und des Lezithins als Komplement nicht allseitig gebilligt worden ist. Morgenroth schlägt daher für die hämolytische Komponente des Kobragiftes die nichts präjudizierende Bezeichnung »Prolezithid« vor, während er die hämolytische Lezithinverbindung »Toxolezithid« nennt; aber auch er hält das Toxolezithid für ein Toxin.

Zweifel an der Richtigkeit der Kyesschen Ansicht wurden zuerst von Lüdeke[2]) ausgesprochen, welcher unter der Leitung Willstätters das Kobralezithid einer chemischen Analyse unterwarf und dabei fand, dafs seine elementare Zusammensetzung mit der des Monostearyllezithins übereinstimmte, während für das Vorhandensein eines Toxinrestes sich in den Analysenzahlen keine Anhaltspunkte ergaben. Die abgespaltene Fettsäure liefs sich denn auch nach der Fällung der Chloroformphase mit Äther in diesem nachweisen und Lüdeke spricht daher die Vermutung aus, dafs das Kobragift aus dem Lezithin durch lipolythische Spaltung das Lecithid erzeuge, letzteres also Teile des Kobragiftes nicht enthalte, mithin zu den Toxinen überhaupt in keiner Beziehung stehe. Der Nachweis einer Lipase im Kobragift, welche Lezithin zu spalten vermag, wurde dann auch durch besondere Versuche in neuester Zeit durch Neuberg und Rosenberg erbracht. In einer kürzlich erschienenen Arbeit hält Kyes[3]) an seiner Ansicht fest und sucht mit dieser die Beobachtungen Lüdekes in Einklang zu bringen, indem er annimmt, dafs ein Toxinmolekül sich mit vielen Monostearyllezithinresten zu dem Hämolysin vereinigt und dadurch sich dem analytischen Nachweis entzieht. Aber das stringenteste Argument, welches er hierfür anführt, und das, wenn es zurecht besteht, die Annahme Lüdekes allerdings unmöglich macht, nämlich die Existenz des spezifischen Antilezithids, wird von Coca und v. Dungern[4]) neuerdings bestritten. Diese Autoren kommen auf Grund ihrer Untersuchungen ebenfalls zu dem Schlufs, dafs der wirksame Stoff im Kobragift eine Lipase sei, welche hämolytische Spaltprodukte des Lezithins erzeugt.

Gegen diese Lipase läfst sich immunisatorisch eine Antilipase herstellen. Bei der Kobralezithiddarstellung geht nun, wie v. Dungern und Coca nachweisen konnten, die Lipase mit in das Chloroform über und wird aus diesem durch den Äther niedergeschlagen. Bei der Immunisierung gegen Kobralezithid handelt es sich also um die Erzeugung einer Antilipase und in der Tat versagt die Wirkung des Immunserums, wenn das Lecithid zur Zerstörung der Lipase 3 Stunden gekocht worden ist, wobei die hämolytische Wirkung nicht leidet.

---

1) Das mit Kobragift hergestellte Antiserum wirkt allerdings nicht auf das fertige Lezithid; dagegen besitzt das Antilezithidserum sowohl dem Lezithid wie dem genuinen Kobragift gegenüber antitoxische Eigenschaften.

2) Zur Kenntnis des Lezithins und der Glyzerinphosphorsäure. München, Inaug.-Diss. 1905.

3) Biochem. Zeitschr. 1907.

4) Münch. Med. W. 1907.

Nach den Versuchen von Coca und v. Dungern können wir die Existenz eines spezifischen Antilezithids nicht mehr als erwiesen betrachten, wenn auch keineswegs alle diesbezüglichen Punkte durch die Experimente der Autoren eine Aufklärung erfahren haben. Jedenfalls ist damit aber nur ein Beweis für die Toxinnatur des Lezithins in Wegfall gekommen, im positiven Sinne ist eine Entscheidung über die Frage der chemischen Konstitution der Lezithide nicht herbeigeführt worden.

Eine Aufklärung dieses Problems wäre aber umsomehr zu wünschen, als der Auffassung von Kyes eine über den engen Rahmen der theoretischen Immunitätslehre hinausgehende allgemeine biologische Bedeutung zukommt. Nach den bekannten Untersuchungen von H. Meyer und Overton sind die Zellen von einer Membrane lipoider Stoffe umgeben, die nur solche Substanzen hindurchläfst, welche die Eigenschaft der Lipoidlöslichkeit besitzen. Unter dieser Annahme bietet aber der Ein- und Austritt von hochmolekularen Eiweifskörpern, Kohlehydraten, Aminosäuren, Salzen etc., der doch als Vorbedingung des Zellstoffwechsels angenommen werden mufs, einer theoretischen Betrachtung grofse Schwierigkeiten. Es wäre daher für das Verständnis der Stoffwanderungen im Organismus von der gröfsten Wichtigkeit, wenn sich der Nachweis erbringen liefse, dafs ein in den Zellen und namentlich in deren Membranen weit verbreiteter Stoff wie das Lezithin sich mit einem Toxin zu einer lipoidlöslichen Verbindung vereinigen kann. Im chemischen Sinne mufs diese Frage als offen betrachtet werden. Trotzdem ist, wie ich glaube, die grofse Bedeutung des Lezithins für den Zellstoffwechsel durch die Versuche von Coca und v. Dungern nicht erschüttert worden, auch wenn die ursprüngliche Ansicht von Kyes sich als unrichtig herausstellen sollte. Denn auch die Befunde dieser Autoren sind nur unter der Annahme erklärlich, dafs das Kobralezithid die Lipase des Schlangengiftes absorbiert und dadurch in eine in Alkohol und Chloroform lösliche Form überführt. Ja diese Absorption mufs eine sehr vollständige sein, denn Kyes fand, dafs die Kobragift-Lezithidmischung nach der Ausschüttelung mit Chloroform keinen durch Lezithin aktivierbaren Stoff mehr enthält. Die Lipase mufs also nach der Ansicht von Lüdeke und v. Dungern quantitativ mit dem Lezithid in die Chloroformphase übergehen. In der Tat konnten nun Reifs[1]) und in neuerer Zeit L. Michaelis und Rona[2]) zeigen, dafs Fermente mit Lezithin Verbindungen eingehen können, welche in Alkohol-Chloroform löslich sind. Offenbar handelt es sich hier aber um kolloidale Absorptionsverbindungen, denn L. Michaelis und Rona erhielten die gleichen Resultate, wenn sie an Stelle von Lezithin Mastix verwandten. Sehr interessant gerade im Hinblick auf den Zellstoffwechsel ist die Beobachtung, dafs auch Albumosen derartige chloroformlösliche Verbindungen eingehen können.

Nichts destoweniger ist es natürlich von grofser Wichtigkeit zu erfahren, ob wir das Kobralezithid selbst als eine solche

[1]) Berl. klin. W. 1904 Nr. 45.
[2]) Zeitschr. f. Biochem. 4. 11.

Toxinlezithinverbindung oder aber nur als ein zufällig entstehendes Nebenprodukt zu betrachten haben.

Vom rein chemischen Standpunkte wäre natürlich die Annahme Lüdekes, nach welcher die lipolytische Spaltung des Lezithins direkt das Hämolysin erzeugt, die bei weitem einfachere, und man könnte sich ihr nach den Versuchen von v. Dungern und Coca rückhaltslos anschliefsen, wenn nicht gerade ein Vergleich der hämolytischen Eigenschaften des Kobragiftes und des Pankreasaftes Bedenken erregen müfste.

Rechnen wir die gefundenen Zahlen auf Trockensubstanz[1]) um, so brauchte ich in meinen Versuchen 250000mal mehr Pankreassaft als Kobragift, um mit der gleichen Menge Lezithin komplette Hämolyse zu erzielen. Aber auch der sehr viel wirksamere menschliche Pankreassaft von Wohlgemuth ist immer noch etwa 8000mal schwächer als das Kobragift. Es ist mir nach den vorliegenden Angaben ganz unwahrscheinlich, dafs die lipolytische Kraft des Schlangengiftsekretes so viel stärker sein soll als die des Pankreassaftes.

Dazu kommt, dafs durchaus nicht alle Lipasen imstande sind, aus dem Lezithin hämolytische Lezithide zu erzeugen. Die Phytotoxine, Ricin, Albrin, Crotin, welche alle lipolytisch wirken (Neuberg und Rosenberg), werden durch Lezithin nicht aktiviert, ja sogar der Drüsenextrakt der Pankreasdrüse entbehrt, wie ich bereits mitteilen konnte, im Gegensatz zum Fistelsaft dieser Fähigkeit, obwohl er Olivenöl sehr intensiv spaltet. Wenn man also mit der Lipolyse zur Erklärung auskommen will, so mufs man schon zum mindesten ein besonderes Ferment annehmen, welches Lezithin unter Erzeugung hämolytischer Stoffe spaltet und in den einzelnen Fermentlösungen in verschiedenen Mengen vorhanden ist.

Eine sehr interessante ältere Beobachtung von Delezenne[2]) läfst daran denken, dafs neben der Lipase auch das proteolytische Ferment bei der Hämolyse eine Rolle spielen könnte.

1) Der Trockengehalt des Pankreassaftes zu etwa 13 % angenommen (Zawadski u. Luciani, Lehrb. d. Physiologie).

2) C. r. d. la soc. de biol. Bd. 55.

Inaktiver Pankreasfistelsaft vom Hunde vermag nach den Angaben dieses Autors Kaninchenerythrocyten nicht zu lösen; ebensowenig wirkt Saft aus einer Thiryschen Fistel hämolytisch, dieser ruft vielmehr nur Agglutination hervor. Wird hingegen Pankreassaft und Darmsaft gemischt, so tritt im Verlauf einer halben Stunde Auflösung der Blutkörperchen ein. Halbstündige Erwärmung des Pankreassaftes auf 66—68°, ebenso lange Einwirkung der Wärme von 70—75° auf den Darmsaft hebt die Wirksamkeit auf. Nach längerem Kontakt beider ist hingegen das Hämolysin durch Erwärmen nicht mehr zu zerstören. Läfst man den Darmsaft 2 Stunden auf die Blutkörperchen einwirken, zentrifugiert und setzt dann Pankreassaft hinzu, so erfolgt ebenfalls Hämolyse. Die Angabe über den aktivierenden Einflufs der Enterokinase auf den Pankreassaft habe ich nachgeprüft und kann sie, wie der folgende Versuch zeigt, bestätigen.

Versuch XIX.

Die Enterokinase wird hergestellt, indem die Schleimhaut von 1 m frischen Hundedarms abgeschabt und in 50 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt wird.

Tabelle XXX.

Pankreassaft	Kaninchenblut 5 %		+ 0,25 Enterokinase	+ 0,025 Lezithin 1 %
0,5	1 ccm	0	sehr stark	komplett
0,25	›	0	mäfsig	›
0,125	›	0	wenig	sehr stark
0,062	›	0	0	deutlich
0,031	›	0	0	Spur
0,016	›	0	0	0
0,008	›	0	0	0
—	›	0	0	0

Stände wirklich die Hämolyse mit der Aktivierung des tryptischen Fermentes, wie Delezenne vermutet, im Zusammenhang, so würde dies zu der Annahme führen, dafs auch Eiweifsspaltungsprodukte sich möglicherweise an dem Aufbau des Hämolysins beteiligen, wodurch wir uns wieder der Kyesschen Ansicht nähern würden. Ohne eine eingehende Analyse des

Phänomens möchte ich jedoch gar keine Schlüsse daraus ziehen. Denn erstlich ist gar nicht erwiesen, dafs das Lezithin dabei eine Rolle spielt, und dann dürfen wir nicht die hämolytischen Stoffe vernachlässigen, die sich, wie im 1. Teil gezeigt wurde, aus der Darmschleimhaut mit Alkohol extrahieren lassen. Ich halte es für sehr möglich, dafs diese Substanzen durch die Einwirkung des tryptischen Fermentes in Freiheit gesetzt werden, eine Annahme, die um so näher liegt, als auch Tallqvist durch Verdauung von Gliedern des Bothriocephalus latus hämolytische Stoffe erhielt, die wahrscheinlich mit den Hämolysinen der Darmschleimhaut identisch sind. Leider war es mir nicht möglich, die Beobachtung von Delezenne eingehender zu analysieren, da ich nicht in der Lage war, mir Pankreassaft in ausreichenden Mengen zu verschaffen. Herr Dr. Nicolai, Assistent am Physiologischen Institut der Universität Berlin, hatte die grofse Liebenswürdigkeit, mit mir eine Reihe von Hunden zwecks Anlegung einer Pawlowschen Fistel zu operieren; es erwies sich jedoch nicht als möglich, die Hunde genügend am Leben zu halten, obwohl die direkten Folgen der Operation gut überstanden wurden.

Da der Pankreassaft mir für weitere Studien nicht zugänglich war, habe ich mich entschlossen, am Kobragift, von dem mir Herr Dr. Feld ein und Prof. Morgenroth zwei Präparate in liebenswürdiger Weise überliefsen, Versuche über die Lezithidfrage anzustellen. Der sichere Beweis, dafs die Lipolyse des Lezithins nicht zur Erklärung der Lezithidbildung ausreicht, mufste sich erbringen lassen, wenn es gelang, eine der beiden Eigenschaften des Kobragiftes, die hämolytische oder die lipolytische zu zerstören, ohne die andere zu schädigen.

Eine Möglichkeit hierzu schien mir die Beobachtung von Kyes und Sachs[1]) zu bieten, dafs man Kobragift in salzsaurer Lösung längere Zeit kochen kann, ohne dafs es seine hämolytische Wirkung verliert. Morgenroth hat dann später diese Tatsache durch seinen Schüler Eisemann[2]) eingehend unter-

1) A. a. O.
2) Inaug.-Dissert, Berlin 1907.

suchen und bestätigen lassen. Er selbst[1]) benutzte sie, um das Hämolysin des Kobragiftes wieder aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin zu befreien, und führte damit den theoretisch sehr wichtigen Nachweis, dafs das Toxin durch das Antitoxin nicht zerstört, sondern neutralisiert wird.

Da bisher eine derartige Coctostabilität bei Fermenten meines Wissens nicht beobachtet wurde, so schien es mir nicht unmöglich, durch das angegebene Verfahren eine isolierte Zerstörung des lipolytischen Fermentes herbeizuführen.

Versuch XX.

3 ccm Kobragift[2]) (2 %) + 3 ccm HCl $\frac{n}{10}$ 1 Stunde am Rückflufsrohr auf 100° erhitzt. Dann wird mit 3 ccm NaOH $\frac{n}{10}$ neutralisiert. Lösung A.

Nunmehr werden die folgenden Mischungen angesetzt, die 7 Stunden bei 37° gehalten werden. Es werden sodann überall 20 ccm Alkohol absolut. hinzugefügt und mit $\frac{n}{10}$ alkoholischer Kalilauge gegen Phenolphthalein titriert.

1. 10 ccm 2,5 proz. Lezithinlösung[3]) + 3 ccm NaCl 0,85 %.
2. do. + 1 ccm Kobragift 2 % + 2 ccm NaCl 0,85 %.
3. do. + 3 ccm Lösung A.
4. 10 ccm NaCl 0,85 % + 1 ccm Kobragift 2 % + 2 ccm NaCl 0,85 %.
5. do. + 3 ccm Lösung A.

Die Titration ergab verbr. Lauge bei:

1.	1,6 ccm	4.	0,4 ccm
2.	2,6 ccm	5.	0,3 ccm
3.	2,8 ccm.		

Gleichzeitig wurde die hämolytische Wirksamkeit von nativem Kobragift und Lösung A verglichen, indem überall eine konstante Menge Lecithin hinzugefügt wurde.

---

1) Berl. klin. W. 1905 Nr. 50.

2) Das Gift verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Morgenroth.

3) Die Firma »Riedel« stellte mir in entgegenkommendster Weise ihr »Lezithol Riedel« zur Verfügung.

Tabelle XXXI.

	Lezithol 2,5%	Rinderblut 3%	Kobragift nativ. 2/3%	Lösung A
0,1	0,0025 ccm	1 ccm	komplett	komplett
0,05	»	»	»	sehr stark
0,025	»	»	»	fast komplett
0,0125	»	»	fast komplett	sehr stark
0,0062	»	»	sehr stark	Spur
0,0031	»		»	0
0,0016			Spur	0
0,0008	»		0	0
—	»	»	0	0

Versuch XXI.

2 ccm Kobragift (2%) + 16 ccm NaCl 0,85% + 2 ccm HCl norm. eine Stunde bei 100° erwärmt. Dann wird mit 2 ccm NaOH norm. neutralisiert: Lösung A.

Lösung B enthält 2 ccm Kobragift (2%) + 20 ccm NaCl 0,85%.

Die folgenden Mischungen stehen 17 Stunden bei 37°.

			Verbr. Lauge
1.	10 ccm Lezithol 2,5%	+ 10 ccm NaCl 0,85%	1,2
2.	do.	+ 10 ccm Lösung A	2,6
3.	do.	+ 10 ccm Lösung B	2,7
4.	10 ccm NaCl 0,85%	+ 10 ccm Lösung A	0,2
5.	do.	+ 10 ccm Lösung B	—

Der hämolytische Versuch ergibt:

Tabelle XXXII.

	Lezithol 2,5%	Rinderblut 3%	Lösung A	Lösung B
0,5	0,005 ccm	1 ccm	komplett	komplett
0,25	»	»	»	»
0,125	»		»	»
0,062	»	»	stark	»
0,031		»	wenig	»
0,015		»	0	stark
0,008		»	0	mäfsig
0,004			0	0
—		»	0	0

Diese beiden Versuche zeigen, dafs die hämolytische Wirkung nicht unerheblich, etwa um drei Viertel, abgenommen hat. Da dieser Befund im Widerspruch mit den Angaben von Kyes und Sachs steht, so habe ich

die Versuchsbedingungen in jeder Weise variiert, indem ich sowohl die Konzentration der Giftlösung als auch die der Säure änderte, erhielt jedoch stets das gleiche Ergebnis. Ich werde im folgenden noch Versuche mitteilen, welche diesen Widerspruch bis zu einem gewissen Grade aufzuklären geeignet sind.

Die Säurebildung hat durch das Kochen nicht abgenommen, ist im Gegenteil eher etwas gestiegen, worauf ich jedoch keinen besonderen Wert legen möchte. Dafs jedoch das lipolytische Ferment quantitativ erhalten geblieben ist, läfst sich aus diesen Versuchen nicht mit Sicherheit schliefsen. Bei der ziemlich langen Einwirkungsdauer ist es nicht ausgeschlossen, dafs eine geringe Abnahme des Fermentes nicht in Erscheinung tritt, da auch die kleinere Menge ausreicht, um das Lezithin bis zur Erreichung des Gleichgewichtszustandes aufzuspalten. Sehen wir uns daraufhin die Zahlen der gebildeten Säure an (2,8 ccm und 2,7 ccm) und vergleichen wir damit diejenige Säuremenge, welche entstehen würde, wenn alles Lezithin in Monostearyllezithin übergehen würde, so sehen wir, dafs diese Werte allerdings nicht weit voneinander liegen. Rechnen wir das Molekulargewicht des Lezithins zu 750, so könnten aus der angewandten Menge etwa 3,3 ccm $\frac{n}{10}$ Säure entstehen.[1] Überhaupt ist es nicht ganz leicht, aus der gebildeten Säuremenge Schlüsse auf die Fermentmenge zu ziehen, da die Beziehungen zwischen beiden ziemlich verwickelt sind. Leider ist das theoretisch begründetere Verfahren, die Zeiten gleicher Säurebildung zu messen (Bredig), hier aus experimentellen Gründen nicht gangbar. Wir wissen aber aus den Untersuchungen von Schütz, Borissow, Pawlow, Glinsky, dafs die Menge der Spaltungsprodukte ungefähr der Quadratwurzel aus der Fermentmenge proportional ist. Demnach würden also ziemlich erheblichen Abnahmen des Fermentes nur sehr geringfügige Änderungen der Säurebildung gegenüberstehen können.

Machen wir nun aber die Annahme, dafs das hämolytische Prinzip in der Tat das Monostearyllezithin ist und dafs nur ein Säuremolekül abgespalten wird, so mufsten wir einen genauen Parallelismus zwischen Säuremenge und Hämolysin erwarten, der in den Versuchen nicht zutage trat. Trotzdem halte ich mich nicht für berechtigt, auf Grund dieses Experimentes eine Verschiedenheit des hämolytischen und lipolytischen Prinzips als erwiesen zu erachten, da in weiteren Versuchen Tatsachen ans Licht kamen, die in der Deutung der Ergebnisse sehr vorsichtig machen müssen.

1) Neuberg und Rosenberg haben unter Anwendung der gleichen Lezithin- und Kobragiftmengen weit gröfsere Säuremengen gefunden. In einem Fall betrug dieselbe sogar 17 ccm. Da durch Rechnung bei Abspaltung einer Fettsäure höchstens 3,3 ccm, bei Abspaltung auch der zweiten höchstens 6,6 ccm Säure gebildet werden kann, so mufs wohl in den Versuchen der Autoren die Säurebildung nicht auf lipolytische Spaltung allein, sondern auf andere Prozesse vielleicht bakterieller Natur bezogen werden.

Versuch XXII.

Zu diesem Versuche wurde ein anderes mir ebenfalls von Professor Morgenroth überlassenes Kobragift benutzt.

1 ccm Kobragift 2% + 0,1 ccm HCl norm. werden 1 Stunde bei 100° erwärmt. Dann wird mit 0,1 ccm NaOH norm. neutralisiert: Lösung A.

Lösung B enthält 1 ccm Kobragift 2% + 0,2 ccm NaCl 0,85%.

		Verbr. Lauge
1. 10 ccm Lezithol 2,5%	+ 1 ccm NaCl 0,85%	1,6 ccm
2. do.	+ 1 ccm Lösung B	2,2 ccm
3. do.	+ 1 ccm Lösung A	1,7 ccm
4. do.	+ 1 ccm Kobragift 2% (ohne Säure gekocht)	1,8 ccm
5. 10 ccm NaCl. 0,85%	+ 1 ccm Lösung B	0,2 ccm

Versuch XXIII.

1 ccm Kobragift 2% + 0,1 HCl norm. werden 1 Stunde bei 100° erhitzt. Dann wird mit 0,1 NaOH norm. neutralisiert: Lösung A.

Lösung B enthält 1 ccm Kobragift 2% + 0,2 NaCl 0,85%.

		Verbr. Lauge
1. 1 ccm Lezithol (20%)	+ 1 ccm NaCl. 0,85%	1,5
2. do.	+ 1 ccm Lösung B	2,4
3. do.	+ 1 ccm Lösung B	1,9

Der hämolytische Versuch führte zu folgendem Resultat:

Tabelle XXXIII.

Giftlösung 1/5	Lezithol 5%	Rinderblut 3%	Lösung B	Lösung A
0,05	0,01 ccm	1 ccm	komplett	komplett
0,025	»	»	»	»
0,0125	»	»	»	fast komplett
0,0062	»	»	»	wenig
0,0031	»	»	»	Spur
0,0016	»	»	»	0
0,0008	»	»	fast komplett	0
0,0004	»		wenig	0
0.002	»	»	Spur	0

Die Versuche mit dem neuen Gift zeigen ebenfalls, daſs die hämolytische durch Kochen in saurer Lösung abgeschwächt wird, im Gegensatz zu den früheren Versuchen wird in diesem Gift aber auch das lypolytische Ferment fast völlig zerstört.

Versuch XXXIII.

Diese Versuche wurden mit einem Gift angestellt, das ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Fuld verdanke.

1 ccm Kobragift 2% + 0,1 HCl $\frac{n}{2}$ 1 Stunde auf 100° erwärmt, dann mit 0,1 NaOH $\frac{n}{2}$ neutralisiert: Lösung A.

1 ccm Kobragift 2% + 0,2 ccm NaCl 0,85%: Lösung B.

		Verbr. Lauge
1. 1 ccm Nall. 0,85% +	1 ccm Lezithol 2%	1,4 ccm
2. 1 ccm Lösung B +	do.	2,7 ccm
3. 1 ccm Lösung A +	do.	2,6 ccm

Versuch XXXIV.

4 ccm Kobragift 2% + 0,4 HCl $\frac{n}{2}$ werden 1 Stunde bei 100° erwärmt und mit 0,4 NaOH $\frac{n}{2}$ neutralisiert: Lösung A.

Lösung B ist ebenso zusammengesetzt, nur fällt die Erhitzung fort.

		Verbr. Lauge
1. 2 ccm Lezithol (20%)	+ 2 ccm Lösung A	4,7 ccm
2. do.	+ 2 ccm Lösung B	4,8 ccm
3. do.	+ 2 ccm Nall. 0,85%	2,6 ccm
4. 2 ccm Nall. 0,85%	+ 2 ccm Lösung A	0,2 ccm
5. do.	+ 2 ccm Lösung B	0,2 ccm

Die Mischungen stehen 4 Stunden bei 37° über Nacht im Eisschrank.

Gleichzeitig wird nun die Menge des gebildeten hämolytischen Lezithids nach der Kyes schen Methode bestimmt.

1 ccm Lösung A + 1 ccm Lezithol (20%)
1 ccm Lösung B + do.
4 Stunden bei 37° über Nacht im Eisschrank.

Die beiden Mischungen werden mit je 10 ccm Äthylalkohol gefällt, das Filtrat mit Äther versetzt, die Ätherniederschläge werden in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle XXXIII.

Lezithid 1 : 320	Rinderblut 3%	Lösung B	Lösung A
1 ccm	1 ccm	komplett	komplett
0,8 »	»	»	»
0,6 »	»	»	»
0,4 »		wohl komplett	sehr stark
0,3 »		stark	stark
0,2 »		mäfsig	ziemlich stark
0,1 »		0	0
—	»	0	0

Versuch XXV.

6 ccm Kobragift (0,4 %) + 0,25 ccm HCl norm. werden 1 Stunde bei 100° erwärmt und neutralisiert: Lösung A.

Lösung B enthält dieselben Bestandteile, wird aber nicht gekocht.

Die folgenden Mischungen stehen 3 Stunden bei 37° und $3^1/_2$ Stunden im Zimmer; werden dann titriert.

	Verbr. Lauge
1. 2 ccm Lezithol (20 %) + 2 ccm Lösung A	3,6 ccm
2. do. + 2 ccm Lösung B	3,6 ccm
3. do. + 2 ccm NaCl. 0,85 %	2,2 ccm

Gleichzeitig werden zur Hämolyse folgende Proben angesetzt:
1 ccm Lösung A + 1 ccm Lezithol 20 %
1 ccm Lösung B + 1 ccm Lezithol 20 %

Die Mischungen werden direkt auf Hämolyse geprüft.

Tabelle XXXVI.

Mischung	Rinderblut 3 %	Lösung B	Lösung A
0,05	1 ccm	komplett	komplett
0,025	»	»	»
0,0125	»	»	»
0,0062	»	»	»
0,0031	»	»	»
0,0016	»	»	fast komplett
0,0008	»	sehr stark	ziemlich stark
0,0004	»	0	0
—	»	0	0

Bei diesem dritten Gift schwächen sich Hämolysin und Lipase ungefähr in gleicher Weise, beide nur in sehr geringem Maſse ab.

Übersehen wir nun die gesamten Versuche, so würde sich eine gewisse Divergenz der Ergebnisse in bezug auf Hämolyse und Lipolyse nur bei dem ersten Gift ergeben. Es seien aber nunmehr noch einige Versuche mitgeteilt, welche die Vermutung erwecken, daſs auch jene ersten Experimente nicht eine Trennung des Hämolysins von der Lipase durch Kochen in saurer Lösung anzunehmen gestatten.

Setzt man zu der Kobragiftlösung Salzsäure und kocht, so beobachtet man eine Aufhellung der anfangs trüben Lösung. Wird nunmehr neutralisiert, so kommt es zur Ausfällung eines ziemlich massigen Niederschlages. In den bisherigen Versuchen wurde nach dem Aufschütteln die trübe Lösung zur Prüfung auf Hämolyse und Lipolyse benutzt. Es interessierte mich nun aber, zu erfahren, ob die wirksamen Substanzen an dem Niederschlag haften oder in der klaren Lösung vorhanden sind. Aus diesem Grunde wurde der folgende Versuch angesetzt:

Versuch XXVI.

6 ccm Kobragift (2 %) + 0,3 HCl norm. werden 1 Stunde bei 100° gekocht und neutralisiert. Lösung A. Nach dem Neutralisieren wird ein Teil der Lösung zentrifugiert und Abgufs und Sediment getrennt geprüft.

Lösung B enthält die gleichen Bestandteile, ohne dafs gekocht wird.

1. 0,5 ccm Lezithol (20 %) + 0,5 ccm Lösung B
2. do. + 0,5 ccm Lösung A
3. do. + 0,5 ccm Abgufs
4. do. + 0,5 ccm Sediment.

Die Mischungen stehen $2^1/_2$ Stunden bei 37° und werden dann auf Hämolyse geprüft.

Tabelle XXXVII.

Mischung 1/5	Rinderblut 3 %	Lösung B	Lösung A	Abguß	Sediment
0,05	1 ccm	komplett	komplett	komplett	sehr stark
0,025	»	»	»	»	fast komplett
0,0125	»	»	»	»	sehr stark
0,0062	»	»	»	»	wenig
0,0031	»	»	sehr stark	»	0
0,0016	»	sehr stark	wenig	sehr stark	0
0,0008	»	deutlich	0	wenig	0
0,0004	»	wenig	0	deutlich	0
0,0002	»	0	0	0	0
—	»	0	0	0	0

Der Versuch ergibt, dafs der Niederschlag sehr wenig Hämolysin enthält; er führt aber zu dem überraschenden und zunächst ganz unverständlichen Resultat, dafs der Abgufs stärker hämolytisch wirkt als die gesamte trübe Lösung. Da es natürlich ganz ausgeschlossen ist, dafs er tatsächlich eine gröfsere Menge des lezithidbildenden Stoffes enthält, so läfst sich dies Ergebnis wohl nur so deuten, dafs das beim Neutralisieren ausfallende koagulierte Eiweifs sich mit dem fertigen Lezithid verbindet und es dadurch der Hämolyse entzieht. Eine derartige Annahme hat an sich durchaus nichts Gezwungenes, da wir durch Kyes wissen, dafs auch Lezithin an erhitztes Eiweifs gebunden wird. Allerdings ergab eine Wiederholung des Versuches, dafs das soeben geschilderte Verhalten kein konstantes, sondern durch die ganze Art der Versuchsanordnung bedingtes ist.

Versuch XXX.

Die Herstellung der Lösungen geschieht wie in Versuch XXVIII. Der hämolytische Versuch führte zu folgendem Resultat:

Tabelle XXXVIII.

Mischung 1/5	Rinderblut 3%	Lösung B	Lösung A	Abgufs	Sediment
0,05 ccm	1 ccm	komplett	komplett	komplett	mäfsig
0,025 »		»	»	»	»
0,0125 »	»	»	»	»	»
0,0062 »		»	»	»	»
0,0031 »	»	»	»	wohl komplett	»
0,0016 »	»	stark	stark	mäfsig	»
0,0008 »	»	Spur	wenig	0 ?	»
0,0004 »	»	0	0	0	»
0,0002 »	»	0	0	0	»
— »	»	0	0	0	»

In diesem Versuch hat eine Abnahme der hämolythischen Kraft durch das Kochen kaum stattgefunden. Hingegen ist der Abgufs etwas schwächer wirksam als die gesamte gekochte Flüssigkeit. Es liefs sich nun durch weitere Versuche feststellen, dafs die Zeit, während der Kobragift und Lezithin aufeinander eingewirkt haben, auf das Ergebnis des Versuches von grofsem Einflufs ist. Wird sofort nach der Mischung der hämolytische Titer bestimmt, so zeigt sich das gekochte Kobragift schwächer als das native und der Abgufs weniger wirksam als die gesamte gekochte Flüssigkeit. Kann hingegen das Kobragift genügend lange auf das Lezithin einwirken, so werden die Unterschiede geringer und vor allem wirkt der Abgufs jetzt etwas stärker als die Gesamtflüssigkeit. Die Erklärung für dies Verhalten ist offenbar die, dafs durch Kochen etwas von dem wirksamen Stoff zerstört wird und auch der beim Neutralisieren entstehende Niederschlag etwas davon enthält. Bei kurz dauernden Versuchen machen sich diese Unterschiede verhältnismäfsig stark geltend. Hat sich dagegen nach längerer Zeit eine maximale Lezithidmenge gebildet, so verschwinden die geringen Differenzen in der Menge des wirksamen Stoffes und nunmehr spielt die Bindung des Lezithids an das koagulierte Eiweifs die überwiegende Rolle. Das geschilderte Verhalten mag noch durch den folgenden Versuch illustriert werden.

Versuch XXXI.

6 ccm Kobragift 2% + 0,15 ccm Hll. norm. werden 1 Stunde bei 100° erwärmt und neutralisiert: Lösung A.

Ein Teil der erhaltenen trüben Flüssigkeit wird zentrifugiert. Lösung B enthält die Kontrolle mit unerhitztem Kobragift.

1. 1 ccm Lösung B + 1 ccm Lezithin (20%)
2. 1 ccm Lösung A + do.
3. 1 ccm Abgufs + do.
4. 1 ccm Sediment + do.

Sofort nach der Mischung werden je 0,1 ccm auf 1 : 10 verdünnt und auf Hämolyse geprüft.

Tabelle XLI.

Mischung 1/10	Rinderblut 3%	Lösung B	Lösung A	Abgufs	Sediment
0,05	1 ccm	komplett	komplett	komplett	—
0,025	»	»	»	»	stark
0,0125	»	»	»	»	stark
0,0062	»	»	»	mäfsig	mäfsig
0,0031	»	»	»	wenig	Spur
0,0016	»	»	»	Spur	0
0,0008	»	»	wenig	0	0
0,0004	»	wenig	Spur	0	0
0,0002	»	Spur	0	0	0
—	»	0	0	0	0

Die Mischungen stehen nun $2^3/_4$ Stunden bei 37°, über Nacht im Eisschrank und werden am folgenden Tage auf Hämolyse geprüft.

Tabelle XLII.

Mischung 1/10	Rinderblut 3%	Lösung B	Lösung A	Abgufs	Sediment
0,05	1 ccm	komplett	komplett	komplett	0
0,025	»	»	»	»	0
0,0125	»	»	»	»	0
0,0062	»	»	»	»	0
0,0031	»	»	»	»	0
0,0016	»	»	»	»	0
0,0008	»	»	stark	»	0
0,0004	»	»	Spur	wenig	0
0,0002	»	»	0	0	0
—	»	—	—	—	0

Berücksichtigt man die Differenzen in den Versuchsergebnissen, welche durch kleine Änderungen der Bedingungen des Experimentes hervorgerufen werden, so wird man auf die geringfügigen Unterschiede zwischen den Resultaten der hämolytischen und der lipolytischen Methode, welche bei dem ersten Giftpräparat beobachtet wurden, keinen allzugrofsen Wert legen können und aus den Versuchen vielmehr den Schlufs ziehen müssen, dafs das hämolytische und das lipolytische Prinzip sich dem Kochen in saurer Lösung gegenüber gleichartig verhalten, wie dies ja besonders bei dem dritten Gift sehr auffällig in die Erscheinung trat.

Die Versuche geben daher leider keinen Aufschlufs über die chemische Konstitution der Lezithide. Immerhin mufs es doch auf Grund der erwähnten Experimente als ziemlich sicher gestellt gelten, dafs die Lipolyse eine notwendige Vorbedingung der Lezithidbildung ist, da anders die vollständig parallele Abnahme von lipolytischer und hämolytischer Kraft durch Kochen bei Gift II kaum erklärt werden kann.

Wenn ich trotzdem über die Versuche hier eingehender berichtet habe, so geschah dies, weil dieselben, wie ich glaube, zu einem andern wichtigen Resultat geführt haben. Es liegt m. W. hier die erste Beobachtung vor, dafs man ein Ferment kochen kann, ohne seine Wirksamkeit zu zerstören.

Wenn auch die Angaben über die Thermolabilität der verschiedenen Fermente etwas schwankende sind, so hat doch bisher die Labilität gegen Siedehitze stets als ein gemeinsames und sehr charakteristisches Merkmal aller Enzyme gegolten. Eine absolute Stabilität konnte auch ich allerdings in meinen Versuchen nicht konstatieren. Wird die gebildete Säure schon nach kurzer Einwirkung des Fermentes titriert, so kann man eine ganz geringe Abnahme der lipolytischen Kraft beobachten, und insbesondere scheint, wie eine Versuchsreihe, die hier nicht in extenso angeführt sei, zeigte, in verdünnten Lösungen die Zerstörung eine etwas weitergehendere zu sein. Immer bleibt sie doch eine so geringfügige, dafs das Verhalten ganz aus den Grenzen des bisher Bekannten heraustritt. Dafs so geringfügige Säuremengen im Stande sind, die thermischen Einflüsse auf das Ferment vollständig zu ändern, beweist, wie wenig diese Eigenschaften zur Charakterisierung der wirksamen Substanzen selbst geeignet sind, wie sehr sie von dem Milieu abhängen. Es wäre jedenfalls interessant, zu untersuchen, ob die bei der Kobralipase gemachte Beobachtung einer Verallgemeinerung auf andere Lipasen fähig ist; doch möchte ich darauf, als dem eigentlichen Thema fernstehend, hier nicht eingehen.

Wenn man den Versuch einer theoretischen Deutung machen will, so wird man am ehesten an eine salzartige Verbindung zwischen dem Ferment und der Säure denken können, die andere

Eigenschaften besitzt als das freie Ferment. Auch bei den eiweifsverdauenden Fermenten machte Jakoby[1]) in neuester Zeit auf ein eigentümliches Verhalten gegenüber Säure und Alkali aufmerksam, das auf salzartige Verbindungen der Fermente hindeutet. Von den durch Fibrinflocken fixierten Enzymen wird nämlich das Pepsin nur durch Alkali, das Trypsin nur durch Säuren abgelöst. Merkwürdigerweise wirken nun die Fermente gerade in demjenigen Medium, in dem sie nicht gelöst sind, und Jakoby sieht darin ein Hinweis, dafs die Enzymewirkung mit der Heterogenität des Systems in Zusammenhang steht, eine Annahme, die den neueren Anschauungen über die Fermente durchaus entspricht.

Wenden wir nun die am Kobragift gewonnenen Erfahrungen auf den Pankreassaft an, so können wir als wahrscheinlich annehmen, dafs die Lipase einen notwendigen Faktor für die Lezithidbildung darstellt. Dagegen müssen wir es offen lassen, ob daneben etwa noch ein toxinartiges »Prolezithid« vorhanden ist, welches erst mit den Spaltprodukten des Lezithins das Hämolysin bildet.

So wichtig es wäre, hierüber etwas zu erfahren, so glaube ich doch, bleibt das Interesse, welches die Lezithide für die menschliche Physiologie Pathologie beanspruchen können, davon unberührt. Dieses beruht vielmehr auf dem Nachweis, dafs im Körper Stoffe entstehen können, welche für die eigenen Blutkörperchen (und wahrscheinlich auch für andere Zellen) hochtoxisch sind und deren Muttersubstanz ein im Organismus weitverbreiteter Stoff, das Lezithin, darstellt. Nachdem in den vorhergehenden Teilen gezeigt war, dafs nicht nur körperfremde, unter den künstlichen Bedingungen des Experimentes in den Körper eingeführte Stoffe, wie das Kobragift, diese Umwandlung des Lezithins zu vollziehen im Stande sind, werden die nun folgenden Untersuchungen ergeben, dafs die Lezithidbildung sich nicht auf den Pankreassaft beschränkt, sondern ein in vielen Organen des Körpers verbreiteter Vorgang ist.

1) Zeitschr. f. Biochem. 1907.

IV. Über die Entstehung von Toxolezithiden in den Organen.

Wenn durch lipolytische Spaltung des Lezithins allein hämolytische Lezithide entstehen können, so mufste man erwarten, dafs bei der Anwesenheit des Lezithins in fast allen Organen und der Verbreitung lipolytischer Fermente, deren Wirkung bei der Autolyse vielfach beobachtet wurde, auch bei autolytischen Prozessen Toxolezithide entstehen. Aber auch wenn der Vorgang der Lezithidbildung ein komplizierterer sein sollte, war es wahrscheinlich, dafs er sich nicht lediglich auf das Pankreassekret beschränken würde.

Nun hatten wir bereits in autolysierenden Organen hämolytische Stoffe kennen gelernt, die nach ihren Löslichkeitsverhältnissen wohl mit den Toxolezithiden identisch sein konnten; ich meine die alkohollöslichen, ätherunlöslichen Hämolysine, welche bei der Autolyse von Pankreas, Leber und Niere entstehen. Es sollen daher im folgenden diese Stoffe einer eingehenderen Untersuchung unterworfen werden.

Zunächst mufsten die Löslichkeitsverhältnisse der mit Äther gefällten Hämolysine näher studiert werden. Es dienten dazu die im Vakuum getrockneten Präparate aus Rinderpankreas. Diese Substanz ist aufserordentlich leicht löslich in Wasser und Kochsalzlösung, ebenso löst sie sich ganz gut in Methylalkohol und wässrigem Äthylalkohol. Dagegen ist sie in absolutem Äthylalkohol unvollkommen löslich und löst sich nur sehr wenig in Chloroform. Sie unterscheidet sich darin allerdings von dem von Kyes zuerst dargestellten Kobralezithid, welches in absolutem Alkohol, Chloroform, Benzol und Toluol leicht löslich ist. Dagegen steht es sehr nahe einem Präparat, das Kyes[1]) neuerdings durch Anwendung einer geringeren Lezithidmenge erhalten hat und das er als inkomplettes Lezithid bezeichnet. Dieses ist ebenfalls in Chloroform unlöslich und kann sogar durch Alkohol gefällt werden. Da im Organismus wohl nie derartige Lezithinüberschüsse wie bei der ersten Kyesschen Methode zur

1) Biochem. Zeitschr., Bd. 4, Heft 2/3.

Verfügung stehen, so ist es ja ohne weiteres zu verstehen, dafs bei einer etwaigen Lezithidbildung nur das inkomplette Lezithid entstehen kann.

Da Kyes angegeben hatte, dafs es möglich ist, gegen das Kobralezithid zu immunisieren, so habe ich auch mit dem aus der Bauchspeicheldrüse hergestellten Präparat anloge Versuche angestellt, bin aber zu einem völlig negativen Ergebnis gelangt. Trotz lange fortgesetzter Injektionen nahm das Serum von Kaninchen keine gegenüber dem normalen Kaninchenserum erhöhten antihämolytischen Eigenschaften an. Dagegen besitzt das normale Kaninchenserum bereits einen sehr erheblichen Schutzwert gegenüber dem Lezithid aus Pankreas, wie das Korschun und Morgenroth bereits für die alkohollöslichen Organhämolysine und Kyes für das Kobralezithid festgestellt hatten.

Da v. Dungern und Coca jetzt auch die Antilezithidbildung beim Kobragift bestreiten, kann der negative Ausfall meiner Versuche nicht befremden.

Den wichtigsten Anhaltspunkt zur Beurteilung der chemischen Natur der gefundenen Stoffe mufste natürlich die chemische Analyse liefern. Nachdem die Substanz bei qualitativem Nachweis sich als P-haltig erwiesen hatte, wurden quantitative Bestimmungen vorgenommen[1]; zur Untersuchung kamen 2 Präparate, die folgendes Resultat ergaben:

I. P = 3.16 %
II. P = 4.27 %

Präparat I war gewonnen durch einfaches Fällen eines alkoholischen Extraktes einer autolysierten Bauchspeicheldrüse mit Äther, Waschen mit Äther, Trocknen, Präparat II war mehrmals mit Äther aus methylalkoholischer Lösung umgefällt worden. Trotzdem möchte ich bezweifeln, ob Präparat II das reinere ist. Es war aus einer Drüse genommen, die intensiver autolysiert war und bei der offenbar schon sekundäre Zersetzungen eingetreten waren, wenn es auch nicht zu stinkender Fäulnis ge-

1) Bei diesen Bestimmungen wurde ich in freundlichster Weise durch Herrn Dr. Nawiaski, früheren Assistenten des Instituts, unterstützt.

kommen war. Der mit Äther entstehende Niederschlag war leicht rötlich-gelb gefärbt und nicht so schön kristallinisch wie in Präparat I. Dementsprechend war auch die hämolytische Wirkung eine geringere. Eine gröfsere Reihe von Präparaten mufste verworfen werden, da Fäulnis dabei nicht vermieden wurde. In diesen Fällen sind die Ätherniederschläge gelb gefärbt und schmierig. Die hämolytische Wirkung ist gering und dementsprechend der P-Gehalt ein sehr niedriger.

Ich möchte daher unter den von mir untersuchten Substanzen Präparat I für das reinste halten. Es ist nun sehr interessant, dafs der P-Gehalt fast völlig mit dem von Kyes bei dem inkompletten Lezithid festgestellten übereinstimmt. Stellt man das Kobralezithid nach der ersten Kyesschen Methode dar und löst es in Kochsalzlösung, so fällt nach einiger Zeit ein Niederschlag aus, welcher die gesamte hämolytische Wirkung enthält, das sekundäre Lezithid. (Kyes.) Für dieses fand Lüdecke einen P-Gehalt von 3,16 %, der also mit dem von mir gefundenen Wert aufserordentlich nahe übereinstimmt. Leider war es wegen der geringen Menge des Materials nicht möglich, auch noch N-Bestimmungen auszuführen. Ich glaube jedoch, dafs diese Zahlen eine gute Bestätigung für die von mir vertretene Ansicht liefern. Fasse ich noch einmal die Gründe zusammen, welche mich veranlassen, die von mir dargestellten Hämolysine als Lezithide anzusprechen, so ergibt sich:

1. Die Möglichkeit der synthetischen Bildung aus Pankreassaft und Lezithin.
2. Die hämolytische Wirkung in kleinsten Mengen ohne Inkubationszeit.
3. Die Löslichkeit im dünnen Alkohol, Fällbarkeit durch Äther.
3. Der P-Gehalt.

Nach diesem Angaben mufs ich noch einmal auf die abweichenden Ansichten von Tallqvist und Noguchi zurückkommen. Die Befunde von Tallqvist dürften durch die im ersten Teil mitgeteilten Versuche eine befriedigende Aufklärung

erfahren haben. Die Hämolysine der Magen- und Darmschleimhaut sind eben keine Lezithide, sondern ätherlösliche Stoffe, die wahrscheinlich zu den Fettsäuren resp. Seifen in naher Beziehung stehen. Die Beobachtungen von Tallqvist sind also durchaus richtig, nicht zutreffend ist nur ihre Verallgemeinerung. Anders steht es hingegen mit den Versuchen von Noguchi, welcher ausdrücklich angibt, dafs er Magen, Darm und Pankreas bearbeitet hat.

Noguchi extrahiert die Organe zunächst 8 Tage lang mit Alkohol von 50°. Dann fällt er den Extrakt mit Äther. Der Niederschlag wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Bleiazetat gefällt, der getrocknete Niederschlag mit Äther extrahiert, wobei die Bleiseifen in Lösung gehen. Nach Verjagen des Athers und Aufnehmen im Wasser wird H_2S eingeleitet. Die resultierende Lösung, welche nur Fettsäuren, resp. nach Alkalizusatz Seifen enthält, wirkt nach Noguchi hämolytisch. Leider fehlen alle quantitativen Angaben darüber, in welchem Verhältnis die Menge des so erhaltenen Hämolysins zu der in dem ungereinigten Ausgangsmaterial vorhandenen steht. Einen wirklichen Beweis für seine Ansicht könnte doch Noguchi nur erbringen, wenn die Ausbeute bei seiner Methode eine nahezu quantitative ist. Ich halte es nämlich nicht für ausgeschlossen, dafs die hämolytisch wirkenden Fettsäuren erst als Kunstprodukte bei der Herstellung der gereinigten Substanz entstehen. Jedenfalls dürfte die 8 Tage lang fortgesetzte Extraktion der Organe mit heifsem Alkohol kaum ohne Zersetznng des Lezithins möglich sein und bei dieser müssen wohl auch Fettsäuren entstehen.

Aber auch bei dieser Annahme bleiben die Befunde Noguchis nicht ganz verständlich. Denn in der Magen- und Darmschleimhaut finden sich überhaupt keine durch Ather fällbare Hämolysine. Andererseits habe ich meine durch schonende Extraktion mit kaltem Alkohol und Fällung der alkoholischen Lösung durch Äther aus Pankreas erhaltenen Substanzen genau nach der Vorschrift von Noguchi weiter verarbeitet und die zuletzt resultierende Substanz, welche nach Noguchi aus Fettsäuren besteht, in dem gleichen Volumen Kochsalzlösung gelöst wie das Ausgangsmaterial. Das gereinigte »Hämolysin« entbehrte

aber, auch nach Neutralisieren mit Alkali, jeder hämolytischen Wirkung, während das Rohprodukt sehr kräftig wirksam war.

Ich glaube daher, dafs die mit Äther fällbaren Organhämolysine in der Tat dem Kobralezithid analoge Stoffe (Toxolezithide) und keine Seifen sind. Besonders möchte ich noch auf die sofortige Hämolyse durch Organhämolysine im Gegensatz zu der bei Anwendung kleinerer Mengen ziemlich langsam verlaufenden Seifenhämolysine hinweisen.

Bei der aufserordentlichen Giftigkeit der Toxolezithide für das Blut müssen wir es als eine sehr zweckmäfsige Einrichtung betrachten, dafs dieselben intra vitam nicht gebildet werden, sondern erst in der absterbenden Zelle entstehen. Wir dürfen uns aber bei dieser teleologischen Betrachtung nicht begnügen, sondern müssen uns die Frage vorlegen, warum die Lezithidbildung unterbleibt, da offenbar doch alle notwendigen Komponenten vorhanden sind.

Es war nun daran zu denken, dafs die Komponenten zwar existieren, aber in einer Form, welche sie zur Lezithidbildung nicht befähigt. Besonders war eine derartige Vermutung für das Lezithin wohl gerechtfertigt. Hatte doch Kyes bereits die Annahme gemacht, dafs das Lezithin in den Blutarten, welche durch Kobragift allein nicht gelöst werden, in nicht disponibler Form vorhanden sei.

Um nun diese Voraussetzung zu prüfen, habe ich die frischen und autolysierten Organe mit kaltem Alkohol extrahiert und den P-Gehalt dieser Auszüge bestimmt. Wird in der Tat durch die Autolyse gebundenes Lezithin in Freiheit gesetzt, so ist zu erwarten, dafs dies sich in einem erhöhten P-Gehalt der alkoholischen Extrakte zu erkennen gibt.

Versuch XXXII[1].

Die Leber eines Hundes wird sofort nach dem Tode in 3 Teile geteilt der erste Teil sofort, der zweite nach 24 h (bei 27°), der dritte nach 48 h (bei 37°) mit der Ficker'schen Maschine zerkleinert und mit dem vier-

1. Die P-Bestimmungen wurden nach der Neumannschen Methode der feuchten Veraschung ausgeführt, die Phosphorsäure titrimetrisch bestimmt.

fachen Volumen absolutem Alkohol extrahiert. Zur P-Bestimmung dienen je 20 ccm des alkoholischen Extraktes.

Extrakt I	. . . . .	wurde nicht untersucht.
› II	. . . . .	$P_2O_5 = 10{,}778$ mg
› III	. . . . .	$P_2O_5 = 10{,}9048$ mg.

Versuch XXXIII.

Die Leber wird in der gleichen Weise wie in Versuch I behandelt, nur mit dem Unterschied, dafs die Extraktion nicht mit dem 4fachen, sondern mit dem doppelten Volumen Alkohol erfolgt. Extrakt III wird nicht benutzt, da das Leberstück gefault war.

Extrakt I	. . . .	$P_2O_5 = 16{,}99$ mg
› II	. . . .	$P_2O_5 = 18{,}639$ mg.

Versuch XXXIV.

Einem Hunde werden sofort nach dem Tode die Nieren entnommen, die eine Niere sofort mit Seesand zerrieben und mit dem doppelten Volumen Alkohol absolut extrahiert. Mit der anderen Niere wird dieselbe Prozedur vorgenommen, nachdem sie 24 h der aseptischen Autolyse unterlegen hatte.

Extrakt I	. . . .	$P_2O_5 = 11{,}412$ mg
› II	. . . .	$P_2O_5 = 11{,}412$ mg.

Versuch XXXV.

Das Pankreas eines Hundes, welches 15 g wiegt, wird in ganz frischem Zustand zerkleinert und mit 30 ccm Alkohol absol. extrahiert. Der gesamte Extrakt wird zur P-Bestimmung benutzt:

$$P_2O_5 = 16{,}484 \text{ mg.}$$

Diese Versuche zeigen, dafs der P-Gehalt der alkoholischen Extrakte bei der Autolyse nur ganz unwesentlich oder garnicht zunimmt. Jedenfalls mufs man auf Grund der erhaltenen Resultate annehmen dafs auch in den frischen Organen genügend Lezithin zur Lecithidbildung vorhanden ist. Selbsverständlich wurden zur Kontrolle jedesmal hämolytische Versuche angestellt, welche dartaten, dafs das Hämolysin erst im Verlauf der Autolyse auftrat.

Da also ein Mangel an disponibelm Lezithin nicht für das Fehlen des Lezithids im frischen Organ verantwortlich gemacht werden kann, so ist wohl die Annahme am wahrscheinlichsten, dafs das lipolytische Ferment während des Lebens durch irgend-

welche Regulationsmechanismen an seiner Wirkung verhindert wird. Welcher Art diese Hemmung ist, wissen wir nicht, aber die Frage wird damit ein Teil eines viel allgemeineren Problems, welches durch das Ausbleiben der Autolyse während des Lebens der Forschung gestellt wird, ohne bisher eine befriedigende Lösung gefunden zu haben.

E. Einige chemische Betrachtungen.

Mufs nach dem gegenwärtigen Stand unserer chemischen Kenntnisse der Begriff der toxischen Lezithide zunächst eine mehr biologische Umgrenzung erfahren, so ist doch kaum anzunehmen, dafs diese Substanzen der chemischen Forschung ganz entgangen sein sollten, und es ist daher von Interesse, die in der Literatur vorliegenden Angaben von diesem Gesichtspunkt aus einer Prüfung zu unterziehen. Von Wichtigkeit scheint mir vor allem, dafs durch die autolytischen Prozesse das Lezithin umgewandelt wird und daher bei Anwendung gewisser Methoden und unter Nichtbeachtung notwendiger Kautelen dem Nachweis entgehen kann. Vor allem müssen alle die Verfahren, bei denen die Organe namentlich bei höherer Temperatur vor der Extraktion getrocknet werden, auf grofse Bedenken stofsen. An diesem Übelstand leidet aber eine der üblichsten Methoden zur Bestimmung der fettartigen Substanzen, die von Rosenfeld[1]) angegeben wurde und darin besteht, dafs die zunächst getrockneten Organe mit einem warmen Chloroform-Alkoholgemisch extrahiert werden, dessen Rückstand sodann in Äther aufgenommen wird. Da die hämolytischen Lezithide in Äther unlöslich sind, so werden sie bei diesem Verfahren nicht mitbestimmt und können daher einen geringeren Lezithidgehalt vortäuschen. Diese Fehlerquelle wird bei den einzelnen Organen je nach der Intensität und Geschwindigkeit der autolytischen Prozesse eine sehr verschiedene sein. Beim Muskel dürfte sie, wenigstens nach unseren Kenntnissen über die Autolyse in diesem Organ, eine ziemlich

1) Verh. d. 19. Kongr. f. inn. Med. 518 (1901). — Allg. Med. Zentralztg. (1900) Nr. 89. — Verh. d. 20. Kongr. f. inn. Med. 235 (1902).

geringfügige sein. Dagegen genügen bei der Bauchspeicheldrüse schon wenige Stunden eines Aufenthalts im warmen Raum, um ganz erhebliche Lezithinmengen in Lezithid überzuführen, und auch bei der Leber verläuft der Prozeſs nicht so langsam, daſs er vernachlässigt werden kann. Welche Fehler daraus aber für die Berechnung der Ätherextrakte entstehen können, erhellt aus den Arbeiten von Heffter[1]), der die Ätherextrakte der Hundeleber zu 60—70% aus Lezithin bestehend fand. Dunham[2]) konstatierte in der Niere ebenfalls den hohen Lezithingehalt der Ätherextrakte, und Rubow[3]) fand sogar, daſs die Fette des Herzmuskels fast ausschlieſslich aus Lezithin bestehen. Bei Organen, in denen starke autolytische Prozesse vermutet werden müssen, ist daher die Rubowsche Methode, nach der die frischen Organe zunächst mit Alkohol extrahiert werden, dem Rosenfeldschen Verfahren vorzuziehen.

Einer der ersten, welche exakte Bestimmungen des Lezithins in den Organen vornahm, war Heffter. Seine Versuche gingen von der Frage der Herkunft des Fettes bei der fettigen Degeneration aus und suchten insbesondere Aufschluſs darüber zu gewinnen, inwieweit das Lezithin, welches ja Fettsäuren und Glyzerin enthält, an der Fettbildung beteiligt ist. Zu diesem Zwecke nahm Heffter Untersuchungen an den Lebern mit Phosphor vergifteter Tiere vor und fand in diesen in der Tat eine Abnahme des Lezithins auf die Hälfte. Was aber aus dem Lezithin wird, darüber scheint sich Heffter keine sichere Meinung gebildet zu haben, denn er hebt selbst hervor, daſs es durchaus nicht immer die am stärksten verfetteten Lebern waren, welche den geringsten Lezithingehalt aufwiesen. Heute wissen wir, daſs in der Phosphorleber neben der Verfettung höchstwahrscheinlich schon intra vitam autolytische Prozesse ablaufen, und im Zusammenhang mit den geschilderten Versuchen über Lezithidbildung bei der Autolyse ist es wohl das Wahrscheinlichste, auf diese den Lezithinschwund zurückzuführen. Daſs daneben auch

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28. 97 (1891).
2) Berl. klin. Jr. (1904) Nr. 28. 750.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52. 173 (1905).

Fett entstehen könnte, ist natürlich nicht ohne weiteres auszuschliefsen. Dieser Deutung würde entsprechen, dafs Krehl[1]) bei Verfettungen des Herzmuskels aus anderen Ursachen (schwere Anämieen, Karzinom, Lungentuberkulose, Herzerkrankungen) eine Abnahme des Lezithingehaltes nicht konstatieren konnte. Allerdings werden von Rubow neuerdings gegen die Krehlschen Versuche aus methodischen Gründen Einwendungen erhoben, doch findet auch dieser Autor bei starken Herzverfettungen keine Abnahme des Lezithingehaltes.

In sehr eingehender Weise haben sieh dann Waldvogel[2]) und seine Schüler mit dem Verhalten des Lezithins bei der Autolyse beschäftigt. Es wurde dabei das konstante Resultat erzielt, dafs das in Äther lösliche Lezithin eine starke Verminderung erfährt. Die Arbeiten Waldvogels sind aber deshalb für die vorliegende Frage von grofsem Interesse, weil sie sich auch mit den aus dem Lezithin entstehenden Produkten beschäftigen. In Bestätigung einer Angabe von Carbone[3]) glaubt Waldvogel dabei die Bildung von Fettsäuren, Cholestearin und Normalfett zu beobachten, wenn es auch aus rein chemischen Gründen schwer verständlich ist, in welcher Weise das Cholestearin aus dem Lezithin entstehen soll. Daneben beschreibt er aber zwei Körper, die von grofsem Interesse sind. Werden die autolysierten Organe mit warmem Alkohol extrahiert, so fällt aus dem alkoholischen Extrakt beim Abkühlen ein Stoff aus, den Waldvogel für Protagon hält. Diese Behauptung wird nun allerdings von Meinertz[4]) bestritten, der die zur Identifizierung von Protagon angewandten Reaktionen für ungenügend erachtet und die von Waldvogel beschriebene Substanz als Fett ansieht. Weit gröfseres Interesse erregt jedoch

1) Arch. f. klin. Med. Bd. 52, S. 416.

2) Zentralbl. f. Stoffw. u. Verdauungskrankh. 4, 40 (1903). — Virch. Arch. 77. 1 (1904) — Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 200 (1904). — Deutsch. Arch. f. klin. Med. 82, 437 (1905) u. Tintemann Zentralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anatom. (1904) 97. — Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 129 (1906) u. Mette, Münch. med. Wochenschr. (1906) Nr. 9, 402.

3) Arch. ital. de biol. Bd. 26. S. 279. (1896).

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 44, S. 371.

eine andere Substanz, die nach Extrahieren des aus dem ersten alkoholischen Extrakt erhaltenen Rückstandes mit Äther und absolutem Alkohol erhalten wird und durch Löslichkeit in Wasser, Fällbarkeit durch Azeton ausgezeichnet ist. Waldvogel sieht diese Substanz als Jekorin an und gründet seine Ansicht neben den Löslichkeitsverhältnissen auf die Ergebnisse der chemischen Analyse und das Reduktionsvermögen. Die P-Werte dieser Präparate schwanken zwischen 2% und 4,5%, bewegen sich jedoch meist um etwas über 3%. Der H-Gehalt ist ziemlich konstant, während C- und N-Gehalt grofsen Schwankungen unterliegen. Waldvogel nimmt daher an, dafs im Jekorinmolekül ein Grundstock vorhanden ist, an den sich C- und N-haltige Produkte anlagern zu können. Sehr auffallend ist nun, dafs es auch Jekorinpräparate gibt, welche nicht reduzieren, also die für das Jekorin charakteristische Kohlehydratgruppe nicht enthalten. Waldvogel ist daher nicht sicher, ob das Jekorin im chemischen Sinne eine einheitliche Substanz darstellt; es kann vielmehr nach seiner Ansicht Bruchstücke des Eiweifsmoleküls enthalten und ist ein »Sinterprodukt des Protaplasma«. Dieselben Substanzen konnte er auch erhalten, wenn er sterilen Lebersaft zu Lezithin setzte.

Waldvogel glaubt nun, dafs ganz die gleichen chemischen Umwandlungen des Lezithins auch bei der fettigen Degeneration stattfinden und bekämpft daher seit einer Reihe von Jahren die gegenwärtige vielfach angenommene Lehre von der Einwanderung des Fettes bei der fettigen Degeneration. Ein weiteres Argument für seine Ansicht findet Waldvogel in der ja auch von anderen Autoren (F. Kraus[1]), Siegert[2]) gemachten Beobachtung, dafs in autolysierten Organen mikroskopische Bilder auftreten können, die denen bei der fettigen Degeneration sehr ähnlich sind. Es kann hier natürlich nicht meine Aufgabe sein, auf die der pathologischen Anatomie gehörende und von berufener Seite ausführlichst diskutierte Frage der fettigen Degeneration einzugehen. Ich mufs jedoch hervorheben, dafs

1) Arch. exp. Path. u. Pharm. 22, 174 (1887).
2) Hofm. Beiträge 1. 114 (1900).

Waldvogel seine Untersuchungen über fettige Degeneration an den Organen mit Phosphor vergifteter Tiere angestellt hat und gerade in diesen die Autolyse erwiesenermaſsen eine groſse Rolle spielt, während wir über deren Vorkommen oder Umfang bei anderen Formen der fettigen Degeneration wohl nicht genügend unterrichtet sind. Gegen die Ansicht Waldvogels würden auch die Befunde Rubows angeführt werden können, welcher im fettig degenerierten Herzen eine Abnahme des Lezithins nicht konstatieren konnte.

Halten wir uns an die rein chemische Seite der Waldvogelschen Untersuchungen, so müssen wir wohl zu dem Schluſs gelangen, daſs eine genaue chemische Identifizierung dessen, was der Autor als Jekorin bezeichnet, zurzeit noch nicht möglich ist; das scheint mir aber sicher zu sein, daſs nach der Art der Herstellung und den Eigenschaften dieses Jekorin die von mir beschriebenen und aus biologischen Gesichtspunkten als »Toxolezithide« zu bezeichnende Stoffe enthalten muſs. Ich will damit wiederum über die chemische Natur dieser Stoffe keine bestimmten Behauptungen aufstellen, sondern nur auf ihre mit dem Kobralezithid gemeinsamen toxischen Eigenschaften hinweisen.

F. Über die Bedeutung der Organhämolyse für die menschliche Pathologie.

Die in den vorhergehenden Abschnitten mitgeteilten Untersuchungen haben zu dem Resultat geführt, daſs in den Organen hämolytische Stoffe vorkommen, denen der zerstörende Einfluſs auf das Blut des eigenen Organismus gemeinsam ist, die aber, was bisher nicht bekannt war, in ihrer chemischen Konstitution und der Art ihrer Entstehung erheblich differieren. Unter ihnen wurden auch komplexe Hämolysine aufgefunden, die teils gewisse Ähnlichkeiten mit den Serumamboceptoren aufweisen, teils zu den bisher nur im Schlangen-, Skorpionen- und Bienengift gefundenen Toxolezithiden zu zählen sind.

Vom Standpunkt der Pathologie betrachtet, nehmen die Hämolysine der Magen- und Darmschleimhaut insofern eine be-

sondere Stellung ein, als sie die einzigen sind, welche in der lebenden Zelle existieren und nicht erst während der Autolyse entstehen. Dafs sie keine deletären Wirkungen im Körper entfalten, mufs seinen Grund wohl darin haben, dafs das Blutserum, wie bereits erwähnt wurde, ihre Wirkung aufhebt. Trotzdem sind sie, in gröfseren Mengen in die Blutbahn gebracht, keineswegs indifferent. Tallqvist gelang es, durch lange fortgesetzte Injektionen dieser Stoffe Anämien bei Tieren zu erzeugen, und er glaubt in der Tat, die Substanzen, welche die perniziöse Anämie verursachen, aufgefunden zu haben. Zu dieser Ansicht bewegt ihn allerdings nicht so sehr die ihm unbekannte Tatsache, dafs die übrigen Organhämolysine erst bei der Autolyse entstehen als vielmehr die bei Sektionen gemachte Erfahrung, dafs häufig schwere atrophische Veränderungen der Magen- und Duodenalschleimhaut die perniziöse Anämie begleiten. Diese Veränderungen hält Tallqvist für primär und nimmt an, dafs dabei die hämolytischen Substanzen in Freiheit gesetzt würden.

Es wird wohl weiteren Forschungen überlassen bleiben müssen, die Richtigkeit der Tallqvistschen Hypothese zu prüfen. Jedenfalls aber liegt, glaube ich, kein Grund vor, die übrigen Organhämolysine bei der Betrachtung pathologischer Prozesse zu übergehen. Denn die Möglichkeit autolytischer Prozesse intra vitam ist zweifellos bei vielen Erkrankungen gegeben. Die Umwandlungen, welche sich dabei am Lezithin vollziehen und zur Bildung toxischer Produkte führen, scheinen mir dabei aber ein besonderes Interesse zu verdienen.

Auch die Wirkung der Toxolecithide wird durch Serum aufgehoben, und es könnte daher fraglich erscheinen, ob die im Reagenzglas beobachtete Giftwirkung im Tierkörper überhaupt zur Geltung kommen kann. Dieser Beweis ist nun auf Grund des von mir erbrachten Nachweises von Toxolezithiden im Organismus von Morgenroth und Reicher[1]) für die Lezithide des Kobragiftes geliefert worden, indem sie mit denselben bei Kaninchen experimentell Anämien erzeugten. Die Autoren machten dabei die sehr interessante und vielleicht auch einer

1) Berl. klin. W. 1907, Nr. 38.

praktischen Anwendung fähige Beobachtung, dafs die Kobralezithidanämie durch orale Darreichung von Cholestearin, welches auch in vitro die Hämolyse durch Lezithid hemmt, aufgehoben werden kann. Demnach müssen wir also die Möglichkeit, dafs die Toxolezithide Anämien erzeugen, als erwiesen betrachten.

Die Gelegenheit intravitaler autolytischer Prozesse ist nun in hervorragendem Mafse bei den bösartigen Tumoren gegeben, und es wurde schon darauf hingewiesen, dafs die hämolytischen Stoffe, welche Engel, Bard und Kullmann in zerfallenden Tumoren fanden, nach dem Stand der heutigen Kenntnisse wohl als Toxolezithide betrachtet werden müssen. In der Tat sehen wir ja hämorrhagische Prozesse besonders häufig innerhalb und in der Umgebung bösartiger Tumoren, und Bard konnte nachweisen, dafs die Pleurasudate bei diesen Prozessen hämolytische Eigenschaften besitzen. Es erscheint mir daher sehr wahrscheinlich, dafs die sekundären Anämien, welche gerade die zerfallenden Tumoren zu begleiten pflegen, mit diesen Substanzen in Zusammenhang stehen.

Das klassische Beispiel intravitaler Autolyse ist jedoch die Phosphorvergiftung, und es mufste daher vermutet werden, dafs bei dieser Erkrankung die Lezithidbildung eine Rolle spielen müsse. In der Tat ist schon durch die älteren Untersuchungen von A. Fränkel und F. Röhmann[1]) festgestellt, dafs sich im Verlauf der experimentellen Phosphorvergiftung sekundäre Anämien einstellen, die sich oft in einem ganz rapiden Absinken der Erythrozytenzahl dokumentieren. Auch die Befunde von Heffter, der bei der P-Vergiftung das Lezithin in der Leber schwinden sah und die bereits ausführlich erörterten Arbeiten Waldvogels stehen ja mit der Annahme einer Lezithidbildung in gutem Einklang. Es lag mir aber daran, für diese Ansicht auch experimentelle Beweise zu erbringen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1880, Bd. IV.

Versuch XXXV.

Ein mittelgrofser Hund wird mit 2 ccm 1 proz. Phosphoröl subkutan vergiftet. Am übernächsten Tag wird er durch Verbluten getötet, da er deutlich krank ist. Die Leber ist makroskopisch verfettet, die Niere zeigt makroskopisch keine Verfettung. Die Leber wird mit der Fickerschen Maschine zerkleinert, die Niere mit Seesand zerrieben. 40 g Leber werden mit 80 ccm Alkoh. absol., 30 g Niere mit 70 ccm Alkoh. absol. extrahiert. Je 10 ccm der Extrakte werden verdampft, die Rückstände in 5 ccm Kochsalzlösung aufgenommen.

Tabelle LXIII.

Extrakt	Hundeblut 3%	Niere	Leber
0,5	1 ccm	komplett	komplett
0,25	1 »	»	»
0,125	1 »	»	»
0,062	1 »		»
0,031	1 »	0	stark
0,016	1 »	0	0
—	1 »	0	0

Versuch XXXVI.

Ein Hund wird 8 Tage hindurch mit ca. 0,5 ccm Phosphoröl subkutan täglich behandelt und dann durch Verbluten getötet. Die Leber ist nur mäfsig verfettet. Bereitung der Alkoholextrakte wie bei Versuch XXXI.

Tabelle XLIV.

	Hundeblut 3%	Niere	Leber
0,125	1 ccm	komplett	komplett
0,062	1	»	»
0,031	1 »	»	mäfsig
0,016	1 »	0	0
0,008	1 »	0	0
0,004	1	0	0
—	1 »	0	0

Versuch XXXVII.

Der Hund wird in der gleichen Weise behandelt wie im vorigen Versuch. Bei der Sektion erweist sich die Leber makroskopisch als verfettet, während die Nieren keine makroskopische Verfettung aufweisen, Bereitung der Extrakte wie früher.

Tabelle LXV.

	Hundeblut 3%	Niere	Leber
0,125	1 ccm	komplett	komplett
0,062	1 »	»	»
0,031	1 »	»	»
0,016	1 »	0	stark
0,008	1 »	0	0
0,004	1 »	0	0
—	1 »	0	0

Vergleichen wir mit den erhaltenen Resultaten die Befunde bei normalen Lebern, so ist zu bemerken, daſs bei einer normalen Leber (Tabelle XIX) der alkoholische Extrakt in der Menge von 0,062 Hämolyse herbeiführte. In den anderen Fällen waren die Extrakte aus frischen Lebern und Nieren völlig unwirksam. Die Extrakte der Phosphororgane bewegen sich in ihrem hämolytischen Wert zwischen 0,062 und 0,031 ccm.

Das geht jedenfalls aus den Versuchen hervor, daſs eine Lezithidbildung, wie wir sie künstlich post mortem durch Autolyse erreichen, sich bei der Phosphorvergiftung nicht erzielen läſst, was auch schon aus der mikroskopischen Betrachtung der Leber zu ersehen ist. Nun ist aber wohl in keinem der Versuche der Höhepunkt der Vergiftung abgewartet worden, da die Tiere stets getötet werden muſsten, um eine Trübung des Resultates durch postmortale Autolyse zu verhindern. Infolgedessen waren auch die makroskopischen Veränderungen keine sehr hochgradigen.

Die Lezithidbildung war nicht viel stärker als in der am besten hämolysierenden normalen Leber, auffallend ist aber, daſs bei den Phosphororganen die hämolytischen Eigenschaften im Gegensatz zu den normalen durchweg deutlich zu konstatieren waren. Leider ist man bei diesen Versuchen nicht in der Lage. Kontrollversuche mit den normalen Organen desselben Individuums auszuführen, und darum bleibt der Vergleich mit einigen Unsicherheiten behaftet. Wenn aber die Versuche von Heffter und Waldvogel, die eine Zerstörung des Lezithins im Verlauf der Phosphorvergiftung bewiesen, mit den Ergebnissen meiner Versuche verglichen werden, so ist wohl der Schluſs,

dafs bei der Phosphorvergiftung eine *Lezithidbildung* stattfindet, gerechtfertigt.

Jedenfalls scheint mir die Prüfung der alkoholischen Organextrakte auf Hämolyse eine sehr bequeme Methode zur Bestimmung des Umfanges der bereits eingetretenen Autolyse zu sein, ein Verfahren, das vielleicht über manche pathologische Prozesse nicht unwichtige Aufschlüsse geben könnte.

So konnte ich bereits in Versuchen, die ich gemeinschaftlich mit Frau Dr. Lichtenstein zur Nachprüfung der Wassermannschen Luesreaktion unternommen habe, nachweisen, dafs luetische Lebern im Gegensatz zu normalen eine grofse Menge von *Toxolezithiden* enthalten, und es scheint mir nicht ausgeschlossen, dafs diese anämische Zustände herbeiführen können.

Ich habe ferner Versuche darüber angestellt, ob sich das Toxolezithid etwa im Blutserum bei Phosphorvergiftung nachweisen läfst, indem ich es mittels Alkohol zu extrahieren suchte. Schon Levaditi[1]) und Woelfel[2]) haben beobachtet, dafs im Blutserum alkohollösliche hämolytische Stoffe existieren; der Gehalt an diesen erwies sich jedoch im normalen Serum als so schwankend, dafs ein Vergleich mit den Seren der vergifteten Tiere nicht möglich war.

Ein besonderes Interesse scheint mir der Nachweis der autolytischen Entstehung toxischer Lezithide für die Theorie der Radium- und Röntgenstrahlenwirkung auf den Organismus zu besitzen. Schwarz[3]) war der erste, welcher auf eigentümliche Veränderungen aufmerksam machte, die das Lezithin unter der Radiumeinwirkung erleidet. Wenn er Eier mit Radium bestrahlte, so konnte er an der Stelle der Einwirkung eine Koagulation des Eiweifses beobachten, gleichzeitig aber einen intensiven Geruch nach Trimethylamin. Er schlofs daraus auf eine Zersetzung des Lezithins und konnte auch, wie er glaubte, Veränderung des Lezithins bei Bestrahlung des chemischen Präpa-

1) a. a. O.
2) Journ. of infect. dis. 1905.
3) Pflüg. Arch., Bd. 100, 1903, S. 532.

rates beobachten. Werner[1]) fand dann, dafs Lezithin bei Röntgenbestrahlung giftige Eigenschaften annimmt und ganz dieselben Wirkungen auf die Haut ausübt, wie die Röntgenstrahlen selbst. Ähnliche Angaben machten Exner[2]), Exner und Zdarek[3]), R. St. Hoffmann[4]) und zwar bringen diese Autoren die giftige Wirkung des bestrahlten Lezithins mit der Bildung von Cholin in Zusammenhang, indem dieser Stoff die gleichen Giftwirkungen hervorrief. Auch Benjamin, Sluka und Schwarz[5]) haben im Serum bestrahlter Kaninchen einen Stoff nachgewiesen, den sie als Cholin ansprechen, sind aber nicht der Ansicht, dafs in dem Cholin das »Röntgentoxin« zu erblicken sei.

Wohlgemuth[6]) prüfte die Versuche von Schwarz nach, konnte jedoch bei Radiumeinwirkung absolut keine Veränderung des Lezithins beobachten. Ich selbst habe Lezithinemulsionen den Röntgenstrahlen ausgesetzt, um dabei vielleicht hämolytische Stoffe zu gewinnen. Wenn nach v. Dungern das Lezithid wirklich nur ein Spaltungsprodukt des Lecithins ist, so mufste es im Hinblick auf die bereits erwähnten Versuche nicht aussichtslos erscheinen, auf diesem Wege eine Lezithidbildung zu erzielen. Die Experimente hatten jedoch ein ganz negatives Resultat[7]).

Nun fand aber Wohlgemuth, — und vor ihm hatte schon Neuberg das gleiche bei Tumoren beobachtet, — dafs das Radium einen stark beschleunigenden Einflufs auf autolytische Prozesse ausübt. Da im Hühnerei sich autolytische Fermente nachweisen liefsen, so war damit die Zersetzung des Lezithins im Ei, wie sie Schwarz beobachtet hatte, erklärt.

1) Zentralbl. f. Anorg. 1904, Nr. 43. — Deutsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 2, 1906, Nr. 1.

2) Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 1365.

3) ibid. 1905, Nr. 4.

4) ibid. 1905, Nr. 36.

5) ibid. 1906, Nr. 26.

6) Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 26.

7) Die Ausführung dieser Versuche wurde mir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Lesser und des Herrn Dr. Schmit, Assistenten am Lichtinstitut d. dermatol. Klinik, der die Bestrahlungen übernahm, ermöglicht, wofür ich beiden Herren hier meinen Dank abstatte.

Ob daneben eine direkte Einwirkung auf das Lezithin stattfindet, kann auf Grund des vorliegenden Materials nicht als erwiesen betrachtet werden. Jedenfalls haben wir aber allen Grund, namentlich nach den Untersuchungen von Benjamin, Reufs und Sluka die Zerstörungen in den hämolytischen Organen, die nach Röntgenbestrahlungen auftreten, mit autolytischen Prozessen in Zusammenhang zu bringen. Seitdem jener gewaltige Einflufs bekannt wurde, den die Röntgenstrahlen auf die Zellen des Blutes, namentlich bei der Leukämie, ausüben, hat man versucht, diese Zellzerstörungen mit dem Auftreten von Blutgiften, Leukotoxinen, zu erklären. Ich übergehe hier im einzelnen die bereits gewaltig angewachsene Literatur, um so mehr, als die Untersuchungen bisher gänzlich resultatlos verlaufen sind.

Nachdem nun erwiesen ist, dafs aus dem Lezithin bei der Autolyse Blutgifte entstehen, und nachdem es sich gezeigt hat, dafs die Röntgenstrahlen schon intravital autolytische Vorgänge hervorrufen, bei denen das Lezithin in hervorragendem Mafse beteiligt ist, scheint mir die Vermutung nicht ungerechtfertigt, dafs die »Leukotoxine« in den toxischen Lezithiden zu suchen sein könnten. Damit steht in guter Übereinstimmung, dafs, wie v. Dungern kürzlich mitgeteilt hat, das Lezithid des Kobragiftes auch weifse Blutkörperchen und Epithelzellen zu töten vermag.

Ob allerdings dieses Leukotoxin im strömenden Blut zu finden sein wird, mufs als zweifelhaft erscheinen, da offenbar nach den vorliegenden histologischen Untersuchungen die Blutzerstörung vorwiegend in dem hämopoetischen System stattfindet. Herr Dr. Isaac, Assistent am pathologischen Institut der Universität Basel, hatte die Freundlichkeit, einige Kaninchen zu bestrahlen und mir die nach verschiedenen Zeiten entnommenen Serumproben zu übersenden. Es liefsen sich aber keine alkohollöslichen Stoffe, die als Lezithide gedeutet werden könnten, darin nachweisen.

Stellen wir uns aber vor, dafs zunächst in den hämopoetischen Organen eine Zerstörung von Zellmaterial vor sich geht, dem dann ein autolytischer Zerfall folgt, so wäre es durchaus ver-

ständlich, dafs dabei toxische Lezithide entstehen, die nun an Ort und Stelle zu einer weiteren Abtötung von Zellen führen und so zu einem progradienten Prozefs Veranlassung geben können.

Es soll hier auf diese zunächst noch hypothetischen Ausblicke nicht weiter eingegangen werden; Zweck der vorliegenden Untersuchungen war es, für die Heranziehung der Immunitätslehre zur Bearbeitung pathologischer Probleme experimentelles Material zu liefern.

Ein neuer Nährboden zum Nachweis der Typhusbazillen in Fäzes.

Von

Dr. med. **F. W. Werbitzki.**

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Rubner.)

Bei Gelegenheit einer auf Anregung von Herrn Geheimrat Rubner von mir vorgenommenen Untersuchung einer Reihe neuer, von den Bayerschen Farbwerken stammender Farbstoffe (Wollgrün, Benzogrün, Alkaliechtgrün, Benzodunkelgrün, Säuregrün extra u. a.) auf ihre Anwendbarkeit für Typhusnachweis in Fäzes begegnete ich einem Farbstoff, der in dieser Hinsicht allen bis jetzt vorgeschlagenen Stoffen überlegen ist.

Dieser Farbstoff heifst Chinagrün und besteht aus glänzenden smaragdgrünen Kristallen, die sich in Wasser leicht auflösen. Die Lösungen stärkerer Konzentration (0,1% und darüber) zeigen eine dunkelgrüne und die schwächeren Lösungen eine dunkelblaue Farbe.

Um die Wirkung des Chinagrüns möglichst eingehend zu studieren, habe ich eine Reihe von Versuchen mit Reinkulturen von Typhus- und Kolibakterien angestellt.

Die Versuchsanordnung war von derjenigen, der sich andere Autoren (Novack, Jorns, Doebert, Vial) beim Studium des Malachitgrüns in diesem Institute bedienten, nicht verschieden. Von 20stündigen Bouillonkulturen des Typhusstammes Kr. G. oder Coblenz und des Kolistammes B wurden mittels Tropfgläser Ver-

dünnungen in steriler indifferenter Aufschwemmungsflüssigkeit hergestellt, und mit gleicher Tropfenzahl dieser Flüssigkeit wurden alsdann je 2 Schalen (ca. 9 cm Durchmesser) von gewöhnlichem Agar und Chinagrünagar gegossen. Ich habe mit zwei verschiedenen Lösungen von Chinagrün: von 0,2% und 0,02% experimentiert. Bei den Voruntersuchungen mit lackmusneutralem Agar hat sich als die zweckmäfsigste Konzentration des Farbstoffes, bei welcher die Kolibakterien fast gar nicht wuchsen, während die Typhusbazillen noch sehr gut gediehen, eine Verdünnung von 1:41000 bis 1:38000 erwiesen. Bei einem gegen Lackmus alkalisch reagierenden Agar von derselben Zusammensetzung war diese Konzentration jedoch nicht ausreichend, um das Wachstum der Kolibakterien zu unterdrücken. Es lag also nahe, anzunehmen, dafs die Reaktion des Nährbodens bei der Wirkung des Chinagrüns eine wesentliche Rolle spielt. Um das Optimum der Reaktion festzustellen, habe ich eine Reihe systematischer Versuche mit Agar von bestimmter Zusammensetzung und wechselnder Reaktion vorgenommen. Die Resultate dieser Versuche sind aus der folgenden Tabelle zu ersehen:

Tabelle I.

Reaktion des Agars in % Normalnatronlauge unter dem Phenolphtaleinneutralpunkt.	Typhusstamm Kr. G.					Kolistamm B.				
	Aussaat	Ernte				Aussaat	Ernte			
		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%
2,6	3770	826	21	1540	40	9612	1465	15	2668	27
2,0	3770	1852	36	1654	43	9612	638	6	901	9
1,6	3770	1314	36	1690	44	9612	0	—	0	—
1,3	3770	1314	36	1654	43	9612	0	—	0	—
1,0	3770	1578	41	1992	52	9612	0	—	0	—
0,8	3770	1465	39	1690	44	9612	0	—	74	0,8
0,6	3770	1728	46	2555	67	9612	128	1,3	209	2
0,4	3770	2292	60	2818	74	9612	2782	28	3007	31

Aus der obigen Tabelle geht hervor, dafs die günstigste Reaktion für die Wirkung des Chinagrüns eine gegen Lackmus neutrale oder schwach alkalische Reaktion ist. Bei einer stärker

alkalischen Reaktion (0,6—0,7 unter dem Phenolphthaleinneutralpunkt) ist der Prozentsatz der ausgewachsenen Typhuskolonien etwas gröfser; diese Reaktion begünstigt jedoch gleichzeitig das Wachstum der Kolibakterien und erscheint deshalb unzweckmäfsig. Bei allen meinen späteren Untersuchungen habe ich deshalb einen Agar, dessen Reaktion 1,3% Norm.-Natronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkt entsprach, benutzt. Die zweite Aufgabe war nun die Feststellung der günstigsten Konzentration des Farbstoffes für die Wirkung des Chinagrüns bei gleichzeitiger Anwendung des Reaktionsoptimums. Zu diesem Zwecke habe ich mehrere Versuche ausgeführt. Die Ergebnisse eines dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle enthalten.

Zum Vergleich gebe ich noch die Wirkung des Malachitgrüns unter denselben Bedingungen an.

Tabelle II.

Konzentration des Farbstoffes	Typhusstamm Kr. G.					Kolistamm B.				
	Aussaat	Ernte				Aussaat	Ernte			
		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%
Chinagrün 1 : 50000	2495	1020	41	1598	64	36954	2170	5	4830	13
› 1 · 45000	2495	988	39	1352	54	36954	609	1,6	742	2
› 1 : 41000	2495	754	30	776	31	36954	—	—	73	0,2
› 1 : 38000	2495	555	22	735	29	36954	—	—	0	—
› 1 : 33000	2495	45	1,8	169	6	36954	—	—	0	—
Malachitgrün . 1 : 100 000	2495	412	16	626	25	36954	29	0,07	81	0,2
› . 1 : 80 000	2495	214	8	386	15	36954	0	—	0	—
› . 1 : 50 000	2495	63	2,5	135	5	36954	0	—	0	—

Aus der Tabelle folgt, dafs die günstigste Konzentration für Chinagrün 1 : 41,000 — 1 : 38,000 ist. Bei deren Konzentration wächst noch ein beträchtlicher Prozentzatz der Typhusbazillen aus, während die Kolibakterien gar nicht gedeihen. Bei schwächerer Konzentration kann man, trotzdem die mit B. Coli geimpften Platten makroskopisch steril erschienen, mikroskopisch spärliche Kolikolonien, welche manchmal aus nur wenigen Fasern bestehen, die sich in verschiedenen Richtungen verschlingen,

entdecken. Bei Verwendung von Malachitgrün sind die Resultate viel ungünstiger; die Konzentration, die nötig ist, um das Wachstum der Kolibakterien zu unterdrücken, wirkt äufserst schädlich auf das Wachstum der Typhusbazillen. Aufserdem erleiden die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Typhusbazillen auf dem Malachitgrünagar stärker eingreifende Anderungen als auf dem Chinagrünagar, wo die Typhusstäbchen ihre Beweglichkeit und das Agglutinationsvermögen nur in geringem Grade einbüfsen.

Vergleichende Untersuchungen über die hemmende Wirkung des Chinagrünagars und anderer Nährböden gegenüber den Typhus- und Kolibakterien haben folgende Resultate ergeben:

Tabelle III.

Nährboden	Typhusstamm Kr. G.					Kolistamm B.				
	Aussaat	Ernte				Aussaat	Ernte			
		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%		Nach 24 Std.	%	Nach 48 Std.	%
Chinagrünagar . .	2890	1372	47	1554	53	4324	12	0,2	29	0,7
Löfflerscher[1]) Gallegrünagar . . .	2890	206	6	273	9	4324	3	0,07	5	0,1
Conradischer[2]) Kristallgrünagar .	2890	1432	49	1674	57	4324	621	14	937	22
Reichschauer[3]) 3‰ Koffeini + Kr. Violett . .	2890	2343	81	2362	81	4324	917	21	962	22
4‰ Koffeini + Kr. Violett	2890	1216	42	1221	42	4324	282	6	324	7

Somit übt das Malachitgrün im Löfflerschen Agar eine stark hemmende Wirkung auf das Wachstum der Typhusbazillen aus; der Prozentsatz der auf ihm gewachsenen Kolonien übertrifft nicht den zehnten Teil der Aussaat. Bedeutend weniger schädlich für das Wachstum der Typhusbazillen ist das Koffein, bei welchem die Ernte 80%—90% der Aussaat erreicht, aber auch die hemmende Wirkung gegenüber dem B. Coli ist hier viel schwächer ausgesprochen. Bei stärkerer Konzentration des Koffeins sinkt der Prozentsatz der gewachsenen Kolikolonien bis auf 6% der

Aussaat, aber dafür ist auch der Prozentsatz der Typhuskolonien fast um die Hälfte geringer. Bedeutend bessere Resultate erzielt man mit Chinagrünagar, wo bei fast vollständiger Hemmung des Wachstums der Kolibakterien die Ernte der Typhusbazillen fast die Hälfte der Aussaat ausmacht.

Ungefähr dieselben Ergebnisse, soweit es sich um das Wachstum der Typhusbazillen handelt, liefert der neue Kristallgrünnährboden von Conradi; seine praktische Bedeutung wird stark durch den Umstand beeinträchtigt, dafs B. Coli auf diesem Nährboden doch noch in nicht unbeträchtlichem Prozentsatze wächst. Von allen von mir geprüften Nährböden erwies sich somit das Chinagrünagar am günstigsten für den Nachweis der Typhusbazillen bei Anwesenheit von B. Coli. Da wir aber bei Fäzesuntersuchungen aufser den Kolibakterien noch anderen Mikroorganismen begegnen, welche die Typhusbazillen überwuchern können, so mufsten die Untersuchungen auch auf solche ausgedehnt werden. Gleichzeitig wurden Malachitgrün (Löfflersches Gallegrünagar), Koffein mit Kristallviolett (Nährboden von Reichschauer) und Kristallgrün (Nährboden von Conradi) auf ihre Wirkung hin geprüft. (Tabelle S. 196.)

Die Resultate meiner Untersuchungen zeigen, dafs die Wirkung aller vier Stoffe auf die verschiedenen Bakterien ganz ähnlich ist. Zu den ihnen gegenüber am meisten widerstandsfähigen Mikroorganismen gehören: B. pyocyaneus, B. enteritidis Gärtner, B. paratyphi β, Fluorescens liquefaciens, Fluorescens non liquefaciens; als weniger resistent sind: B. typhi und B. paratyphi α zu bezeichnen.

In dieser Hinsicht zeigen sich bei den einzelnen Stoffen gewisse Differenzen: so ist B. paratyphi A verhältnismäfsig empfindlicher gegen Koffein, der Typhusbazillus gegen Malachitgrün. Derselbe Unterschied zeigt sich bei B. Coli und Proteus. B. Coli ist für Malachitgrün und Chinagrün stark empfindlich, verträgt aber das Koffein und Kristallgrün verhältnismäfsig viel besser. Der Proteus wächst auf Malachitgrün überhaupt nicht und zeigt eine gewisse Resistenz gegenüber dem Koffein, Kristallgrün und Chinagrün. Was den B. alcaligenes anbetrifft, so ist

Tabelle IV.

Art der Bakterien	Chinagrünagar			Malachitgrünagar			Koffeinagar			Kristallgrünagar		
	Aussaat	Ernte		Aussaat	Ernte		Aussaat	Ernte		Aussaat	Ernte	
		nach 20 Std.	%		nach 20 Std.	%		nach 20 Std.	%		nach 20 Std.	%
Paratyphus A	6 127	2 481	40	6 127	2 857	46	6 127	2 067	33	—	—	—
» B	6 578	5 374	81	6 578	3 534	53	6 578	4 548	68	—	—	—
Proteus	6 239	633	10	6 239	6	0,09	6 239	2 421	39	9 832	3 342	33
Subtilis	4 140	—	—	4 140	—	—	4 140	—	—	6 324	—	—
Pyocyaneus	8 420	5 936	70	8 420	7 843	93	8 420	6 728	80	4 562	4 216	92
Alcaligenes I	9 343	—	—	9 343	—	—	9 343	—	—	3 576	—	—
» II	7 436	807	10	7 436	—	—	7 436	3 148	42	—	—	—
B. enteritidis Gärtner	19 614	16 539	84	19 614	16 478	84	19 614	19 082	99	6 596	5 493	83
» Dysenteriae Schiga	12 463	—	—	12 463	—	—	12 463	—	—	—	—	—
» Flexner	8 945	—	—	8 945	—	—	8 945	—	—	—	—	—
Fluorescens liquefaciens	12 462	8 976	72	12 462	7 891	63	12 462	7 465	59	4 326	3 682	85
F. non liquefaciens	10 384	7 429	71	10 384	7 786	74	10 384	8 107	78	—	—	—
B. coli	14 132	65	0,45	14 132	—	—	14 132	2 404	18	12 356	1 340	10
» typhi	11 513	5 978	42	11 513	1 428	10	11 513	10 836	94	10 823	5 894	57

seine Widerstandsfähigkeit gegenüber den geprüften Stoffen in hohem Grade von dem Stamm abhängig. Während der Laboratoriumstamm allen vier Stoffen gegenüber sehr empfindlich war, wuchs der Stamm II, den ich aus Fäzes isoliert hatte und der sich vom Stamm I durch verzögerte Alkalibildung unterschied (die Lackmusmolke begann nach 48 stündigem Aufenthalte im Brutschrank sich blau zu färben), in einem bedeutenden Prozentsatze bei Koffein und etwas schwächer bei Chinagrün. Aufser dem B. alcaligenes I. zeigten noch B. subtilis und B. dysenteriae (Schiga-Kruse sowie Flexner) auf den untersuchten Nährböden absolut kein Wachstum. Wie bekannt, wird als grofser Nachteil des Malachitgrüns und Koffeins der Umstand angesehen, dafs die verschiedenen Typhusstämme verschiedene Empfindlichkeit diesen Stoffen gegenüber zeigen [Klinger[4]), Novack[5]), Doebert[6]), Courmont und Lacomme[7])]. Leider ist dieser Nachteil, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, auch dem Chinagrün eigen.

Tabelle V.

Typhusstamm	Aussaat	Ernte nach 24 Stdn.	%	Ernte nach 48 Stdn.	%
Typhus 2	10 187	297	2,8	642	6
» 3	9 721	1804	18	2105	21
» 1	12 422	3044	24	4059	32
» 8	14 246	3728	27	4082	28
» Witt	12 140	4172	34	4697	38
» 4	9 232	3533	37	3794	38
» Kr. G.	12 405	6766	54	6974	56
» Coblenz	9 456	5321	56	5728	60
» Charité I	12 342	7234	58	7321	59
» Charité II	3 583	2282	63	2296	63

Wie diese Tabelle zeigt, schwankt die Empfindlichkeit der einzelnen Typhusstämme gegenüber dem Chinagrün in weiten Grenzen. Am wenigsten resistent waren die alten Laboratoriumsstämme (1, 2, 3, 4 und 8), am widerstandsfähigsten die von mir aus Fäzes isolierten frischen Stämme: Charité I und II. Die verschiedenen Kolistämme waren gleichfalls sehr verschieden in

ihrer Resistenz gegenüber dem Chinagrün. Leider war die Anzahl der Kolistämme, über die ich verfügen konnte, nicht sehr grofs.

Tabelle VI.

Kolistamm	Aussaat	Ernte			
		nach 24 Stdn.	%	nach 48 Stdn.	%
Koli A (frisch isoliert)	3972	22	0,5	29	0,7
› B (Laborat.-Stamm)	4986	0	—	16	0,3
› C (frisch isoliert) .	2318	87	3,7	107	4,6
› D › .	6832	14	0,2	28	0.4

Von anderen Bedingungen, die die Wirksamkeit von Chinagrün beeinflussen, mufs man das Sterilisieren erwähnen. Schon ein halbstündiges Erhitzen schwächt die hemmende Wirkung des Farbstoffes bedeutend ab. Ich habe ihn deshalb dem Nährboden stets erst kurz vor dem Gebrauch, wobei der Agar auf 60°—70° abgekühlt war, zugesetzt. Nahezu ohne Bedeutung scheint dagegen das Alter der Farblösungen zu sein; bei Verwendung von 4 Wochen alten Farblösungen konnte ich eine nur unbedeutende Verstärkung der hemmenden Wirkung im Vergleich mit frischen Farblösungen konstatieren.

Nachdem ich die Wirkung des Chinagrüns im Agar untersucht hatte, ging ich zu Versuchen mit flüssigen Nährböden, deren Anwendung in der Praxis grofse Vorteile bietet, über. Die Versuchsanordnung war im wesentlichen dieselbe wie bei Ficker. Von 24stündigen Bouillonkulturen des Typhusstammes Kr. G. und des Kolistammes B. wurden mittels Tropfgläser Verdünnungen in steriler indifferenter Aufschwemmungsflüssigkeit hergestellt. Eine bestimmte, in allen Fällen gleiche Anzahl Tropfen dieser Verdünnungen wurde alsdann in die zu untersuchende Flüssigkeit sowie auf Agar zwecks Keimzahlbestimmung aufgetropft. Bei den Versuchen mit Chinagrünbouillon stiefs ich auf eine ganze Reihe Schwierigkeiten. Bei der Bestimmung des Optimums der Bouillonreaktion für die Wirkung des Chinagrüns ergaben drei Reihen vollständig analog durchgeführter Versuche nicht ganz gleiche Resultate. Im allgemeinen war eine

(mit Lackmus geprüfte) schwach sauere Reaktion (2,5—2,7 Norm.-Natronlauge unter dem Phenolphthaleinneutralpunkt) und besonders eine schwach alkalische (0,6—0,8 $\frac{n}{1}$ Na OH unter dem Phenolphthalein-Neutralpunkt) für die Chinagrünbouillon im Gegensatz zum Agar sehr günstig, während eine neutrale Reaktion in sämtlichen Versuchen sich als gleich ungünstig für das Wachstum der Typhus- wie Kolibakterien erwies.

Bei der Bestimmung der günstigsten Konzentration hat es sich ebenfalls ergeben, dafs eine Konzentration, die ausreicht, um das Wachstum der Kolibakterien auf Agar zu hemmen, für Bouillon ungenügend ist. Bei den Versuchen mit Bouillon, deren Reaktion 0,7 $\frac{n}{1}$ Na OH unter dem Phenolphathalein-Neutralpunkt entsprach, erwies sich eine Konzentration von 1 : 33000 — 1 : 30000 als die günstigste. Unter diesen Bedingungen ergaben die mit Koli- und Typhusbazillen angestellten Versuche sehr gute Resultate; die Kolibakterien wurden in den meisten Fällen auf $^1/_2$ bis $^1/_{10}$ in ihrem Wachstum gehemmt, die Typhusbazillen vermehrten sich 500—1000 fach. Weniger beständig waren die Resultate, die ich mit Fäzeskeimen erhielt. In diesem Falle bekam ich nicht nur mit verschiedenen Stuhlgängen, sondern mit Fäzes derselben Person an verschiedenen Tagen ganz verschiedene Resultate. Die Ursache dieser Unbeständigkeit mufs man in den Schwankungen der Nährbodenreaktion suchen, die unter dem Einflusse der Lebenstätigkeit der Mikroorganismen stark wechselt (Lubenau)[8].

Die Feststellung des Optimums der Reaktion für die Chinagrünbouillon erscheint bei der Unbeständigkeit der Fäzesflora unmöglich. Einmal liefert die besten Resultate ein schwach alkalischer, in einem anderen Falle ein neutraler Nährboden. Der Versuch, den Einflufs dieses Faktors durch Neutralisieren mit Soda anstatt mit Natronlauge (nach Lubenau) zu schwächen, hatte keinen grofsen Erfolg. In den meisten Fällen vermehrten sich die Fäzeskeime bedeutend schwächer als die Typhusbazillen, doch war der Unterschied nicht so grofs, wie bei der Anwendung

von Reinkulturen von Typhus und Koli. Ebensowenig zuverlässige Resultate ergaben die Versuche mit künstlichen Typhusfäzes. Ich benützte hierbei 100 ccm Chinagrünbouillon als Vorkultur und machte sodann Überimpfungen auf Drigalski- und Endoagar. Einesteils konnten Typhusbazillen bei einer Verhältniszahl von 1 : 100000 und sogar von 1 : 200000 noch nachgewiesen werden, anderseits ergaben Versuche mit einer Verhältniszahl von 1 : 12000 und selbst 1 : 7400 negative Resultate. In den meisten Fällen war dabei das Wachstum der Fäzeskeime nach 20stündiger Bebrütung, besonders bei einer grofsen Menge Aussaatmaterials sehr reichlich, was eine starke, manchmal sogar eine vollkommene Entfärbung der Chinagrünbouillon zur Folge hatte. Das Aussehen der Drigalski und Endoplatten, auf die geringe Mengen (2—6 Ösen) der Anreicherungsflüssigkeit aufgetragen wurden, war nicht ganz gewöhnlich. Auffallend war der Reichtum an blauen Kolonien auf dem Drigalski- und an farblosen auf dem Endoagar bei verhältnismäfsig geringer Zahl säurebildender Keime. Diese Kolonien liefsen sich schon makroskopisch durch ihre Gröfse und das saftige schleimige Aussehen von den Typhuskolonien unterscheiden. Ihren morphologischen und kulturellen Merkmalen gemäfs schienen die so gewachsenen Bakterien dem B. enteritidis Gärtner am nächsten zu stehen. (Kurzes bewegliches Stäbchen; Traubenzucker wird unter Gärbildung vergoren; Rothbergeragar fluoresziert; Milch wird nicht geronnen, Barsickows Milchzucker wird nicht verändert). Sie unterscheiden sich von den Gärtnerschen Stäbchen durch ganz geringe oder gar keine Bildung von Alkali. (Die Lackmusmolke trübt sich, ändert aber die Farbe nicht; manchmal wird sie erst am 3. bis 5. Tage schwach blau). Die fraglichen Bakterien konnten weder mit einem Typhus- noch mit einem Paratyphus-A und B-Serum agglutiniert werden. Viel bessere Resultate bekommt man bei Anwendung von Chinagrünagar. Ich benutzte, um die Technik der Untersuchung möglichst zu vereinfachen, den gewöhnlichen 3proz. Agar (mit 1% Pepton und ½% NaCl), dem das Chinagrün in einer Konzentration von 1 : 33000—1 : 38000 zugesetzt wurde, da bei schwächerer Konzentration und gröfserer Menge

des Aussaatsmaterials die Platten zu dicht bewachsen waren. Mit diesem Agar habe ich im ganzen neun Versuche mit künstlichen Typhusfäzes, die auf übliche Weise hergestellt waren, ausgeführt.

Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie sie Novack bei Malachitgrünagar benutzte.

Zwei grofse mit Fäzes beschickte Chinagrünplatten (α und β) wurden nach 20stündiger Bebrütung mit physiologischer Kochsalzlösung nach der Lentz-Tietzschen Methode abgeschwemmt. Darauf wurden je nach der Dichte der Schalen mehr oder weniger (1—4 Ösen) von der Abschwemmung auf 6 grofse Drigalskiagarschalen aufgetragen[1]).

In Tabelle VII (S. 202) sind die Resultate zusammengestellt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, haben nur 2 von den 9 Versuchen negative Resultate ergeben. Die Typhusbazillen konnten dabei in einem Fall noch bei einem Verhältnis zu den Stuhlkeimen von 1 : 415,000 nachgewiesen werden. Diese Resultate, verglichen mit den Resultaten der genauesten von den anderen Methoden, müssen als sehr gut bezeichnet werden. Novack konnte bei Verwendung des Malachitgrünextraktagars die Typhusbazillen nur bei einer Verhältniszahl von 1 : 50,000 nachweisen; Neumann fand mit dem Lentz-Tietzschen Nährboden die Typhusbazillen bei einem Verhältnis von 1:75,000, Vial — mit dem Löfflerschen Agar — bei 1 : 200,000; ich konnte mit dem Nährboden von Padlewski die Typhusbazillen bei einer Verhältniszahl von 1 : 50,000 und mit dem Gallegrünagar von Löffler bei 1 : 300,000 die Typhusbazillen nachweisen. Das einzige Verfahren, das genauere Resultate liefert, — das Koffeinanreicherungsverfahren nach Lubenau — ist für praktische Zwecke wegen der komplizierten und schwierigen Technik wenig zweckmäfsig. Anderseits mufs man berücksichtigen, dafs die vorliegenden Untersuchungen den ersten Versuch, Chinagrünagar für praktische Zwecke verwendbar zu machen, darstellen,

1) Versuche zuverlässige, charakteristische Merkmale der Typhuskolonien auf dem Chinagrünagar aufzufinden, die sie direkt vom Chinagrünagar zu isolieren gestatteten, sind ergebnislos geblieben.

Tabelle VII.

Konzentration des Chinagrüns	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge a) der Stuhlkeime	Aussaatmenge b) der Typhusbaz.	Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platte a) der α-Platte	Aussehen der Platte b) der β-Platte	Nach ? Stunden	Es wird nunmehr abgeschwemmt v. welch Platte?	Zahl der Ösen	Auf Drigalskiagar
1 : 38 000	0,6	19 650 500	2 026	1 : 9 699	Kr. G.	Sehr viele dicht stehd. Kolonien.	Gegen 200 kleine und mittelgrofse Kolonien.	20	α	1	Von 10 verdächtigen 6 Typhuskolonien.
									β	2	Von 10 verdächtigen 5 Typhuskolonien.
1 : 38 000	1,0	27 340 750	1 894	1 : 14 435	Kr. G.	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend.		20	α	1	Keine verdächtigen Kolonien.
									β	1	Von 10 verdächtigen 7 Typuskolonien.
1 : 33 000	1,2	31 275 750	986	1 : 31 719	Kr. G.	Sehr viele ganz kl. u. einige grofse Kolonien.	Gegen 100 Kolonien.	20	α	2	Von 10 verdächtigen 7 Typhuskolonien.
1 : 33 000	1,5	54 012 500	1 127	1 : 47 920	Kr. G.	Sehr viele meist klein. Kolonien.	Sehr viel Kolonien.	20	α	2	Von 6 verdächtigen 1 Typhuskolonie.
									β	2	Von 7 verdächtigen 3 Typhuskolonien.
1 : 33 000	2,0	149 174 500	2 480	1 : 60 131	Kr. G.	Sehr viele Kolonien.	Zieml. zahlreiche meist kl. Kolon.	20	α	2	Von 4 verdächtigen keine Typhuskolon.
1 : 33 000	2,0	82 356 500	867	1 : 94 874	Kr. G.	Sehr viele ganz kleine Kolonien.	Ganz kleine und wenige Kolonien.	20	α	2	Von 3 verdächtigen keine Typhuskolon.
									β	3	Von 6 verdächtigen 6 Typhuskolonien.
1 : 33 000	2,0	221 897 500	1 127	1 : 196 805	Kr. G.	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend.		20	α	2	Keine Typhuskolon.
									β	2	Keine Typhuskolon.
1 : 33 000	2,0	332 756 250	1 127	1 : 295 258	Kr. G.	Sehr viele dicht stehd. Kolonien.	Gegen 200 Kolonien.	20	α	2	Keine Typhuskolon.
									β	2	Von 3 verdächtigen 2 Typhuskolonien.
1 : 33 000	2,0	376 445 750	906	1 : 415 502	Koblenz	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend.		20	α	1	Keine Typhuskolon.
									β	2	1 Typhuskolonie.

Tabelle VIII.

Nährboden	Konzentration des Chinagrüns	Zahl der ausgesäten Stuhlkeime	Aussehen der Chinagrünplatte		Nach ? Stunden	Es wird nunmehr abgeschwemmt und v. welch. Platte?	Zahl der Ösen	Auf Drigalskiagar
			a) der α-Platte	b) der β-Platte				
Chinagrünagar . .	1 : 38 000	546 000	Unter 300 Kolonien.	Ganz vereinzelte Kolonien.	20	α	3	Sehr viele Typhuskolonien, fast in Reinkultur.
Drigalski-Conradischer Lackmuslactoseagar			Einige Typhuskolonien					
Chinagrünagar . .	1 : 33 000	4 500 000	Sehr viel kleine Kolonien.	Gegen 200 Kolonien.	20	α β	2 2	Überaus zahlreiche Typhuskolonien.
Lacmuslactoseagar .			Viele Typhuskolonien					
Chinagrünagar . .	1 : 33 000	3 650 000	Sehr viele Kolonien.	Gegen 50 Kolonien.	20	α	2	6 verdächtige Kolonien erweisen sich als Typhuskolonien.
Lackmuslactoseagar .			Keine Typhuskolonien					

Tabelle VII.

Konzentration des Chinagrüns	Gesamtaussaatmenge in ccm	Aussaatmenge a) der Stuhlkeime	Aussaatmenge b) der Typhusbaz.	Verhältnis der Typhusbazillen zu den Stuhlkeimen	Typhusstamm	Aussehen der Platte a) der α-Platte	Aussehen der Platte b) der β-Platte	Nach Stunden	Es wird nunmehr abgeschwemmt v. welch Platte?	Zahl der Ösen	Auf Drigalskiagar
1 : 38 000	0,6	19 650 500	2 026	1 : 9 699	Kr. G.	Sehr viele dicht stehd. Kolonien.	Gegen 200 kleine und mittelgrofse Kolonien.	20	α	1	Von 10 verdächtigen 6 Typhuskolonien.
									β	2	Von 10 verdächtigen 5 Typhuskolonien.
1 : 38 000	1,0	27 340 750	1 894	1 : 14 435	Kr. G.	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend.		20	α	1	Keine verdächtigen Kolonien.
									β	1	Von 10 verdächtigen 7 Typuskolonien.
1 : 33 000	1,2	31 275 750	986	1 : 31 719	Kr. G	Sehr viele ganz kl. u. einige grofse Kolonien.	Gegen 100 Kolonien.	20	α	2	Von 10 verdächtigen 7 Typhuskolonien.
1 : 33 000	1,5	54 012 500	1 127	1 : 47 920	Kr. G.	Sehr viele meist klein. Kolonien.	Sehr viel Kolonien.	20	α	2	Von 6 verdächtigen 1 Typhuskolonie.
									β	2	Von 7 verdächtigen 3 Typhuskolonien.
1 : 33 000	2,0	149 174 500	2 480	1 : 60 131	Kr. G.	Sehr viele Kolonien.	Zieml. zahlreiche meist kl. Kolon.	20	α	2	Von 4 verdächtigen keine Typhuskolon.
1 : 33 000	2,0	82 356 500	867	1 : 94 874	Kr. G.	Sehr viele ganz kleine Kolonien.	Ganz kleine und wenige Kolonien.	20	α	2	Von 3 verdächtigen keine Typhuskolon.
									β	3	Von 6 verdächtigen 6 Typhuskolonien.
1 : 33 000	2,0	221 897 500	1 127	1 : 196 805	Kr. G.	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend.		20	α	2	Keine Typhuskolon.
									β	2	Keine Typhuskolon.
1 : 33 000	2,0	332 756 250	1 127	1 : 295 258	Kr. G.	Sehr viele dicht stehd. Kolonien.	Gegen 200 Kolonien.	20	α	2	Keine Typhuskolon.
									β	2	Von 3 verdächtigen 2 Typhuskolonien.
1 : 33 000	2,0	376 445 750	906	1 : 415 502	Koblenz	Auf beiden Platten Kolonien sehr dicht stehend.		20	α	1	Keine Typhuskolon.
									β	2	1 Typhuskolonie.

Tabelle VIII.

Nährboden	Konzentration des Chinagrüns	Zahl der ausgesäten Stuhlkeime	Aussehen der Chinagrünplatte		Nach ? Stunden	Es wird nunmehr abgeschwemmt und v. welch. Platte?	Zahl der Ösen	Auf Drigalskiagar
			a) der α-Platte	b) der β-Platte				
Chinagrünagar . .	1 : 38 000	546 000	Unter 300 Kolonien.	Ganz vereinzelte Kolonien.	20	α	3	Sehr viele Typhuskolonien, fast in Reinkultur.
Drigalski-Conradischer Lackmuslactoseagar			Einige Typhuskolonien					
Chinagrünagar . .	1 : 33 000	4 500 000	Sehr viel kleine Kolonien.	Gegen 200 Kolonien.	20	α β	2 2	Überaus zahlreiche Typhuskolonien.
Lacmuslactoseagar .			Viele Typhuskolonien					
Chinagrünagar . .	1 : 33 000	3 650 000	Sehr viele Kolonien.	Gegen 50 Kolonien.	20	α	2	6 verdächtige Kolonien erweisen sich als Typhuskolonien.
Lackmuslactoseagar .			Keine Typhuskolonien					

und dafs bei Verbesserung des Verfahrens vielleicht noch günstigere Resultate zu erwarten sind.

Aber auch jetzt schon ist der Chinagrünagar für den Gebrauch als Nährboden bei den Untersuchungen von Typhusfäzes durchaus geeignet. Diese Tatsache wird durch die von mir ausgeführten Untersuchungen mehrerer echter Typhusfäzes mittels des Chinagrünagars bestätigt. Die Untersuchungsmethode ist dieselbe wie bei Lentz und Tietz und ist unten näher beschrieben.

Die Tabelle VIII zeigt anschaulich, welche günstigen Bedingungen für den Nachweis der Typhusbazillen in Fäzes von dem Chinagrünagar geschaffen werden.

Zusammenfassung.

Der Farbstoff Chinagrün Bayer, in einer gewissen Konzentration bestimmten Nährböden zugesetzt, bedingt eine nahezu vollständige Hemmung des Wachstums der Kolibakterien und stört verhältnismäfsig wenig das Wachstum der Typhusbazillen.

In dieser Hinsicht ist das Chinagrün vorteilhafter als andere ähnlich wirkende Stoffe, da der Unterschied in der Wachstumshemmung von Koli- und von Typhusbazillen auf dem Chinagrünnährboden bedeutend gröfser als auf anderen Nährböden ist.

Agar mit Chinagrün versetzt liefert bessere und weniger schwankende Resultate als Chinagrünbouillon.

Eine wesentliche Rolle bei der Wirkung des Chinagrüns spielt die Reaktion des Nährbodens; das Optimum der Reaktion des Chinagrünagars entspricht 1,3 % Normalnatronlauge unter dem Phenolphthalein-Neutralpunkt.

Die verschiedenen Stämme von Koli und Typhus sind dem Chinagrün gegenüber verschieden widerstandsfähig. Die Wirkung des Chinagrüns auf andere in den Fäzes vorkommenden Mikroorganismen ist der Wirkung anderer analoger Stoffe (Malachitgrün, Koffein, Kristallgrün) sehr ähnlich.

Chinagrünagar kann mit grofsem Vorteil zum Nachweis der Typhusbazillen in Fäzes angewandt werden und gestattet, die Typhusbazillen in sehr keimreichen Bakteriengemischen, in denen das Verhältnis der Zahl der Typhusbazillen zu der Zahl der Begleitbakterien sehr ungünstig ist, aufzufinden.

Methode.

500 g von Knochen, Sehnen und Fett befreites mageres Rindfleisch werden in der Hackmaschine zerkleinert und in einem Emailletopf mit 1 l dest. Wasser versetzt und verrührt. Das Gewicht von Topf + Deckel + Rührstab + Inhalt wird festgestellt und dann das Ganze auf dem Gasbrenner unter fortwährendem Umrühren zum Kochen gebracht. Nach $^3/_4$ stündigem Kochen wird der Gewichtsverlust durch Wasserzugabe ersetzt. Nunmehr wird das Fleischwasser durch ein reines Koliertuch gegeben, die Kolatur im Mefszylinder gemessen, mit 1 % Peptonum siccum Witte und 0,5 % Kochsalz versetzt. Das Gemisch wird dann nochmals zum Sieden gebracht, sodann der Topf mit dem Deckel in ein kaltes Wasserbad gestellt, der Inhalt durch Fliefspapier filtriert.

Das Filtrat wird mit 3 % Agar-agar versetzt und bis zur Lösung im Dampftopf gehalten; danach mit Natronlauge neutralisiert. Die Reaktion soll einem Gehalt von 1,3 % Normalnatronlauge unter dem Phenolphthalein-Neutralpunkt entsprechen; die ausfallenden Salze werden beim Erhitzen ausgeschieden, sodann wird die Lösung im Dampftopf filtriert auf Erlenmeyersche Kölbchen zu je 100 ccm abgefüllt und sterilisiert; direkt vor dem Gebrauch sind zu 100 ccm verflüssigten und auf 60—65° abgekühlten Agar 1,4—1,5 ccm 0,2 % Chinagrünlösung zuzusetzen.

II. Stuhleinsaat.

Für eine Fäzesuntersuchung werden 2 grofse Glasschalen — von 20 ccm Durchmesser — mit Chinagrünagar verwendet. Der zu untersuchende Stuhl wird je nach Bedarf mit 0,85 % Kochsalzlösung zu einer dünnflüssigen Masse gut verrieben. Von diesem Brei werden je 0,1—0,3 ccm auf die beiden Platten mit dem Glasspatel ausgestrichen. Nach einem 20 stündigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° werden die Chinagrünplatten mit 8 bis 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt: 1—3 Ösen (je nach der Wachstumsdichte) von der obersten Schicht der Aufschwemmung werden sodann auf eine Drigalski-Conradische Platte übertragen und mit Glasspatel auf dieser und auf einer zweiten blauen Platte verrieben.

Literatur.

1) Löffler, Dtsche. med. Woch. 1907, Nr. 39.

3) Conradi, Münch. med. Woch. 1908, Nr. 29.

3) Reichschauer, Zentralbl. f. Bakt. etc. Abt. I, Bd. XXXIX.

4) Klinger, Arbeit aus dem Kais. Gesundheitsamte Bd. XXIV.

5) Novack, Arch. f. Hygiene, Bd. 54.

6) Doebert, Arch. f. Hygiene, Bd. 59.

7) Courmont et Lacomme, Journ. de physiol. et de pathol. générale 1904, Nr. 2.

8) Lubenau, Arch. f. Hygiene, Bd. 61.

Beitrag zum Studium der Präzipitine.

Von

Dr. **Donato Franceschelli**
aus Neapel.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Max Rubner.)

Seit der Entdeckung der spezifischen Präzipitation durch Kraus[1]), Bordet und Tschistovitsch[2]) sind zahlreiche Arbeiten erschienen, welche dieselben Erscheinungen bei den verschiedensten Eiweifskörpern nachwiesen, die Spezifität der Reaktion im allgemeinen bestätigten und wichtige praktische Anwendungen von ihr machten. Hingegen sind unsere Kenntnisse über die bei der Reaktion beteiligten Substanzen wie über den Mechanismus des Vorganges nur sehr geringe.

Die wichtige Frage, über die Beziehungen der präzipitogenen Substanz zu den Eiweifskörpern wird in einer anderen Arbeit erörtert werden. Im folgenden sollen einige Versuche mitgeteilt werden, welche sich mit dem Mechanismus der Reaktion beschäftigen.

Im allgemeinen wird die Präzipitinreaktion als die Bildung einer wenigstens teilweise unlöslichen Verbindung zwischen dem Präzipitin und der präzipitogenen Substanz aufgefafst; über die Stärke der Affinität, mit der die spezifischen Substanzen sich bei der Präzipitinreaktion binden, sind die Ansichten geteilt.

1) Wiener klin. Wochenschr. 1897.
2) Ann. de l'institut Pasteur 1899.

Während Eisenberg[1]) stets neben dem Präzipitat die unverbundenen Komponenten nachweisen konnte und daher eine unvollständige Reaktion vermutet, führt v. Dungern[2]) diese Erscheinung auf Partialpräzipitine zurück und P. Th. Müller[3]) gelang es überhaupt nicht, die Beobachtungen Eisenbergs zu bestätigen. Da durch die Arbeiten von Kraus[4]), Landsteiner und Reich[5]), P. Th. Müller[6]) in neuerer Zeit der Nachweis erbracht wurde, dafs während der Immunisierung sich gerade die Affinitätskonstanten der Immunstoffe ändern, so wäre es möglich, dafs die abweichenden Befunde der Autoren dadurch zu erklären sind.

Einen neuen Impuls empfing die Bearbeitung dieser Fragen durch das Studium der Kolloidchemie. Viele Analogien machen es zur Gewifsheit, dafs die Präzipitation eine kolloidale Gallbildung darstellt, und insbesondere hat die Abhängigkeit der Niederschlagsbildung von einem optimalen Mengenverhältnis der reagierenden Komponenten, die in ähnlicher Weise bei der Präzipitation wie bei der gegenseitigen Fällung kolloidaler Lösungen vorhanden ist, dazu geführt, in der Präzipitinreaktion eine Fällung zwischen zwei Kolloiden zu erblicken.

Diese Auffassung ist jedoch nicht die einzig mögliche. Schon P. Th. Müller[7]) waren Analogien zwischen der Fällung der Milch durch Laktoserum und durch Lab aufgefallen; — so stellte er fest, dafs beide Vorgänge die Gegenwart von Kalksalzen erfordern —, und er legte sich daher die Frage vor, ob nicht auch das Laktoserum das Kasein der Milch durch einen fermentativen Vorgang zur Ausfällung bringt. Auf Grund folgender Feststellungen gelangte er jedoch zu einem ablehnenden Resultat:

---

1) Zentralbl f. Bakt., 1902.
2) Ebenda 1903, S. 355.
3) Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. 32,
4) Ebenda, Bd. 34, 1903, S. 488.
5) Ebenda 1904, Bd. 39, S. 712,
6) Archiv f. Hygiene 1908, Bd. 64, S. 62.
7) Archiv f. Hygiene, Bd. 14, S. 126. Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. 32.

1. Bei der Einwirkung von Laktoserum auf Milch wird kein Molkeneiweifs gebildet.
2. Aus dem Präzipitat kann das Kasein in unveränderter Form wiedergewonnen werden.

P. Th. Müller erblickt daher in der Laktoserumfällung lediglich eine Verbindung zwischen Präzipitin und Kasein, wobei dem Kasein der gröfsere Anteil zufällt. Diese letztere Annahme steht jedoch im Widerspruch mit den übereinstimmenden Befunden von Pick[1]), Moll[2]) und Maragliano[3]), nach denen das Präzipitat fast ausschliefslich aus den Eiweifskörpern des Immunserums stammt, und kann daher keine Allgemeingültigkeit beanspruchen.

Verschiedene Erwägungen haben Friedemann und Friedenthal[4]) zu der Vermutung veranlafst, dafs die Präzipitinreaktion doch ein weit komplizierterer Vorgang sei. Vor allem sind für die gegenseitigen Fällungen kolloidaler Stoffe elektrische Ladungen, also im Gegensatz zu den Immunitätsreaktionen unspezifische Faktoren ausschlaggebend. (Lottermoser[5]), Bechtold[6]), Neifser und Friedemann[7]), Biltz[8]), Landsteiner und Jagic[9]).) Sodann bedürfen aber einige Besonderheiten des Reaktionsverlaufes bei der Präzipitation einer Erklärung. Es ist höchst auffallend, dafs im Gegensatz zu allen andern Immunitätsreaktionen hier das Antiserum nur sehr wenig verdünnt werden kann, während das Antigen enorme Verdünnungen verträgt. Ferner zeigt sich eine sehr wesentliche Abweichung von den Kolloidreaktionen, indem die Fällung wohl bei Überschufs des Präzipitogens, niemals aber bei Überschufs des Präzipitins

1) Hofm. Beitr., Bd. 1.
2) Ebenda, 1903, Bd. 5, Heft 12.
3) Berl. klin. Wochenschr., 1904.
4) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, 1906.
5) Anorganische Kolloide.
6) Zeitschr. f. physik. Chem., 4. H., S. 385.
7) Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 11 u. 19.
8) Ber. d. d. chem. Gesellsch. (1804) 3138.
9) Wiener klin. Wochenschr., 1904, Nr. 3. — Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 27.

ausbleibt. Aus diesen und anderen Erwägungen gelangen Friedemann und Friedenthal zu dem Schlufs, dafs das Präzipitin durch das Antigen (schon in sehr kleinen Mengen!) so verändert wird, dafs es nunmehr mit den Eiweifskörpern des eigenen Serums eine kolloidale Fällung erzeugt.

Um diese verschiedenen Ansichten auf ihre Richtigkeit zu prüfen, war es vor allem nötig, den quantitativen Verlauf der Präzipitinreaktion genauer, als dies bisher möglich war, zu verfolgen. Nach dem Vorgang von Hamburger[1]) und Nutall[2]) wird der Niederschlag in graduierten Röhrchen zentrifugiert und seine Menge nach der Höhe der Niederschlagssäule beurteilt. Arrhenius und Hamburger[3]) haben mit den durch diese Methode erhaltenen Zahlen darzutun versucht, dafs das Massenwirkungsgesetz eine Berechnung des quantitativen Reaktionsverlaufes gestattet. Eine weit genauere Messung müfste sich jedoch durch Bestimmung des im Niederschlage enthaltenen N durchführen lassen. Die N-Bestimmung wird nach der Kjeldahlschen Methode ausgeführt. Schon P. Th. Müller hatte mit dieser Methode die Präzipitinreaktion studiert, doch sind die Resultate und die daraus gezogenen Schlüsse wohl nicht ganz zutreffend, da der Autor, dem damaligen Stand des Wissens entsprechend, den Niederschlag als wesentlich aus dem Antigen bestehend betrachtete. Folgende Fragen habe ich nun einer Prüfung unterzogen:

1. In welcher Weise hängt die Niederschlagsmenge von den Quantitäten der reagierenden Komponenten ab?
2. Ein wie grofser Prozentsatz der Eiweifskörper des Immunserums ist bei maximaler Niederschlagsbildung in dem Niederschlag enthalten?
3. Besteht der Niederschlag nur aus Präzipitin und präzipitogener Substanz? Oder beteiligen sich noch andere Eiweifskörper an der Fällung?

1) Folia haematologica, Bd. 2, Nr. 8, 1905.

2) Blood immunitiy and blood relationship. cit., London 1904.

3) Proc. of the meas. of the R. etc. of sciences in Amsterdam 26. Mai 1906. Anchenius-Immunochemie. Leipzig 1907.

Im Verlauf dieser Untersuchungen bot sich dann auch Gelegenheit, der Frage näher zu treten, ob die Substanz im Immunserum, welche zusammen mit dem Antigen Komplementbindung gibt, mit dem Präzipitin identisch ist.

Technik der Immunisation.

Die Einspritzungen machte ich in die Bauchhöhle. Die ersten drei erfolgten alle vier Tage, die vierte und fünfte alle acht Tage. Sechs Tage nach der letzten Einspritzung prüfte ich das Kaninchenserum auf seinen Präzipitingehalt; war die Reaktion negativ, so machte ich eine neue Einspritzung, um nach sechs Tagen noch einmal auf Präzipitine zu prüfen und eventuell eine andere Einspritzung zu machen. — Wenn ich ein hochwertiges Präzipitinserum bekommen hatte, entblutete ich das Kaninchen von der Carotis aus und sammelte das Blut in sterilen Kölbchen, um das Serum ausscheiden zu lassen; das letzte bewahrte ich eingefroren in sterilen Flaschen. — Die Kaninchen wogen ungefähr 3 kg und jedes Kaninchen gab 50—60 ccm Serum.

Die Menge Antigen, welche ich jedesmal einspritzte, war 1 ccm Rinderserum pro Kilogramm Kaninchen. Das Eiweifs, vom Dotter befreit, wurde in sterilen Gläsern gesammelt, mit einem sterilen Glasstab gut geschlagen und mit dem gleichen Volumen physiologischer Kochsalzlösung gemischt. Von dieser Emulsion bekam jedes Kaninchen 2 ccm pro Kilogramm.

Frische Milch wurde zum Zweck der Sterilisation mit Chloroform geschüttelt, dann zentrifugiert und 2 ccm des Abgusses, nach halbstündigem Aufenthalt im Brutschrank, um das Chloroform zu entfernen, dem Kaninchen eingespritzt. Frische Leber, nach langem Waschen mit fliefsendem Wasser, wurde zweimal mit steriler Kochsalzlösung gewaschen, dann in sterilisierter Zerreibmaschine zerrieben, mit dem gleichen Gewicht Kochsalzlösung emulsioniert und 1 ccm der Mischung pro Kilogramm dem Kaninchen eingespritzt.

Im allgemeinen vollzog sich der Immunitationsprozefs sehr rasch mit Rinderserum, langsam mit Leber, noch langsamer mit Eiweifs und Milch.

Bestimmung der Menge Antigens, mit welcher der gröfste Niederschlag bekommen wurde.

Nachdem ich die Immunsera gewonnen hatte, handelte es sich darum, die Menge Antigens mit welcher der Antikörper das Maximum des Niederschlags erzeugte, annähernd zu bestimmen. Die Antigene, welcher ich für die Reaktion mich bediente, wurden für Eiweifs und Rinderantisera nach der erwähnten Art vorbereitet. — Milch, statt mit Chloroform geschüttelt zu werden, wurde direkt zentrifugiert und der Abgufs für meinen Versuch benutzt. — Die Leber, nach der erwähnten Art vorbereitet, wurde mit physiologischer Kochsalzlösung im Porzellanmörser sehr fein zerrieben und dann vielmals zentrifugiert, bis der Abgufs ganz klar war.

Die Präzipitinproben machte ich in kleinen Spitzröhrchen, welche nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank zu 37° C noch zwei Stunden im Eisschrank blieben. Die Resultate dieser vorläufigen Probe sind in Tabelle I gesammelt.

Tabelle I.

Nummer der Versuche	Menge des Antikörpers ccm	Menge des Antigens ccm	Totalvolumen ccm	Resultate					
				Milch	Eiweifs	Rinderserum		Frische Leber	
1	0,2	0,2	0,4	+	++	++	++	++	++
2	0,2	0,1	0,4	+++	+++	++	++	++	++
3	0,2	0,04	0,4			+++	++		
4	0,2	0,02	0,4	++	++	+++	+++	++	++
5	0,2	0,002	0,4	+	++	++	+++	+	+
6	0,2	0,0002	0,4	0	+	+	++	0	0
7	0,2	0,00002	0,4	0	0	(+)	+	0	0
8	0,2	0,000002	0,4	0	0	0	0	0	0
9	0,2	0,0000002	0,4	0	0	0	0	0	0

Aus der Tabelle geht hervor, dafs die Rinderpräzipitinsera gröfsere Werte als die anderen Präzipitinsera haben. Den gröfsten Wert der Niederschläge nahm ich als Grundlage meiner Bestimmungen, also nahm ich für Rinderserum eine Verdünnung: 1 Antigen + 4 Kochsalzlösungen, für Milch und Eiweifs die Ver-

dünnung: 1 Antigen + 1 Kochsalzlösung, für frische Leber die Verdünnung: 1 Antigen + 9 Kochsalzlösungen.

Bei diesen Versuchen stiefs ich auf das ja bereits durch Michaelis und Oppenheimer, P. Th. Müller u. a. längst bekannte Phänomen der Hemmung der Präzipitation durch überschüssiges Antigen. Ich möchte hier jedoch eine Beobachtung mitteilen, die mir von grofsem theoretischen Interesse zu sein scheint. Bisweilen ist nämlich die Hemmungszone besonders ausgesprochen bei hochwertigen Immunserum, d. h. wenn die Niederschlagsmengen beim Maximum besonders grofs ist. Das ist aber schwer zu verstehen, wenn die Präzipitinreaktion nur eine gegenseitige Fällung von zwei Kolloiden ist und die verschiedenen Sera sich nur durch ihren quantitativen Gehalt an Präzipitinen unterscheiden.

Quantitative Bestimmung des Stickstoffes des Präzipitinniederschlags.

Bei den obenerwähnten Sera machte ich die Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl, d. h. Oxydierung mit konzentrierter Schwefelsäure, $NaSO_4$ und $Cu\ SO_4$, Destillierung des NH_3 in $\frac{n}{10}$-Schwefelsäurelösung und Titrierung mit $\frac{n}{10}$ NaOH-Lösung.

Ich machte zwei N-Bestimmungen für jeden Antikörper, für jede Bestimmung nahm ich 4 ccm Immunserum.

Zwei N-Bestimmungen für jedes Antigen, und für solche brauchte ich 10—20 ccm Substanz.

Nachdem ich den N-Gehalt des Antigens bestimmt hatte, verdünnte ich es mit physiologischer Kochsalzlösung in jenen Verhältnissen, mit welchen es das Maximum der Niederfällung mit dem Antikörper gab. — Um den N-Gehalt der Lösung gut berechnen zu können, geschah die Verdünnung mit genauen Mafspipetten und Mafskölbchen.

Endlich wurden 6 ccm Antikörper mit Mafspipetten in Zentrifugenröhrchen von 15 ccm Inhalt gegossen, 6 ccm verdünnten

Antigens zugeführt und die Röhren gut verstopft, um die Verdunstung zu verhindern. Das Ganze liefs ich zwei Stunden im Brutschrank zu 37° C und 24 Stunden im Eisschrank.

Nach Zentrifugieren bestimmte ich den N in zwei Teilen des Abgusses, jede von 5 ccm Volumen. Den Wert berechnete ich für 12 ccm der Mischung, und letztere subtrahierte ich von der bekannten Stickstoffmenge der Mischung. Die Differenz gab mir den N-Gehalt des Niederschlages.

Tabelle II enthält solche Resultate.

Tabelle II.

Nummer des Antiserums	Antigen			Antikörper		Mischung		N-Gehalt		N-Gehalt des Niederschlages pro 100 g	
	Art	Volumen ccm	N-Gehalt g	Volumen ccm	N-Gehalt g	Volumen ccm	N-Gehalt g	Abgufs g	Niederschlag g	des N des Serums g	des N des Globulins g
IX	Rinderserum	6	0,012	6	0,082	12	0,094	0,081	0,013	15,8	26,7
X	›	6	0,012	6	0,075	12	0,087	0,055	0,022	29,2	49,8
II	Milch . . .	6	0,013	6	0,072	12	0,085	0,067	0,018	25,0	42,3
IV	Eieiweifs . .	6	0,059	6	0,076	12	0,135	0,111	0,024	31,6	53,5
III	Frische Leber	6	0,008	6	0,070	12	0,078	0,063	0,015	21,4	36,2
VIII	› ›	6	0,008	6	0,080	12	0,088	0,060	0,028	35,0	59,3

Die Tabelle zeigt, dafs der Niederschlag im Durchschnitt etwa 26,3% der Gesamteiweifsmenge des Serums enthält, die kleinsten und gröfsten Werte sind 15,8% und 35,0%. In der letzten Reihe der Tabelle ist die Niederschlagsmenge nicht auf die Gesamteiweifsmenge des Serums, sondern dessen Globulingehalt bezogen.

Quantitative Bestimmungen mittels der Euglobulinfraktion.

Da P. Th. Müller, Pick, Oppenheimer und Michaelis, Landsteiner und Calvo u. a. nachgewiesen hatten, dafs bei der Fällung durch Ammonsulfat das Präzipitin mit der Euglobulinfraktion ausfällt, so habe ich auch Versuche darüber angestellt, einen wie grofsen Anteil der Niederschlag an dieser Fraktion hat. Dabei ergaben sich jedoch Schwierigkeiten für

die N-Bestimmung, und ich wählte daher an Stelle des Ammonsulfates das Magnesiumsulfat als Fällungsmittel. Zunächst mußten dessen Fällungsgrenzen für das Präzipitin bestimmt werden.

Erstens handelte es sich darum, die Menge einer gesättigten $MgSO_4$-Lösung, welche in einer gegebenen Serummenge das ganze Präzipitin niederfällen konnte, zu bestimmen. — Die Technik war folgende: Mit physiologischer Kochsalzlösung habe ich eine gesättigte $MgSO_4$-Lösung bei 35° C bereitet, sodann in eine Reihe Zentrifugenröhrchen von ungefähr 15 ccm Inhalt steigende Mengen der erwähnten Lösung gegossen, also 0,25 ccm im ersten Rohr, 0,50 ccm im zweiten usw., bis das letzte 2 ccm $MgSO_4$-Lösung bekam. Zu jedem Rohr fügte ich 0,5 ccm Immunserum und so viel physiologische Kochsalzlösung hinzu, bis das Volumen 2,50 ccm betrug. Nach 24stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur wurden die Niederschläge zentrifugiert, der Abguß gegen physiologische Kochsalzlösung dialysiert, bis keine Spur Magnesium in der umgebenden Flüssigkeit mehr nachzuweisen war, und das dialysierte Serum mit Antigen behandelt. Nach 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C und 24stündigem Aufenthalt im Eisschrank wurde der Niederschlag beobachtet.

Tabelle III (Seite 216) zeigt die Resultate für vier Sera: Serum IX und X sind Antirindersera, II ist Laktoserum und IV Eiweißserum.

Wie aus der Tabelle erscheint, ist das Präzipitin vom Rohr 6 ab ganz verschwunden. Um noch genauere Resultate zu bekommen, habe ich eine andere Reihe von vier Röhren zwischen den Röhren 5 und 6 eingestellt, so daß der Unterschied zwischen zwei Nebenröhren 0,05 ccm $MgSO_4$-Lösung beträgt (s. Tabelle IV, S. 216).

Die Menge bei 35° gesättigter $MgSO_4$-Lösung, die nötig ist, um das ganze Präzipitin aus dem Serum zu entfernen, beträgt, wie aus der Tabelle erscheint, ca. 1,5 Magnesiumlösung für 0,5 ccm Serum. Es kommen für 100 ccm Präzipitinserum 300 ccm solcher Magnesiumsulfatlösung + 100 ccm physiologische Kochsalzlösung.

Tabelle III.

Nummer d. Rohres	Volumen des Antikörpers ccm	Gesättigte $MgSO_4$-Lösung zu 35° C ccm	Physiologische NaCl-Lösung ccm	Gesamtes Volum ccm	Menge des Niederschlages mit $MgSO_4$: Serum IX	Serum X	Serum II	Serum IV	Präzipitinprobe im Abguſs: Serum IX Verdünnung des Antigens 1:10	Serum IX 1:100	Serum X Verdünnung des Antigens 1:10	Serum X 1:100	Serum II Verdünnung des Antigens 1:10	Serum II 1:100	Serum IV Verdünnung des Antigens 1:10	Serum IV 1:100
1	0,50	0,25	1,75	2,50	(+)	(+)	(+)	(+)	++	++	++	++	+	+	+	+
2	0,50	0,50	1,50	2,50	(+)	(+)	(+)	(+)	++	++	++	++	+	+	+	+
3	0,50	0,75	1,25	2,50	+	+	+	(+)	++	++	++	+	+	+	+	+
4	0,50	1,00	1,00	2,50	++	++	++	++	++	+	+	+	+	(+)	+	+
5	0,50	1,25	0,75	2,50	+++	+++	+++	+++	+	(+)	+	(+)	(+)	0	(+)	0
6	0,50	1,50	0,50	2,50	++++	++++	++++	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0,50	1,75	0,25	2,50	+++++	+++++	+++++	+++++	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0,50	2,00	—	2,50	++++++	++++++	++++++	++++++	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle IV.

1	0,50	1,30	0,70	2,50	++++	++++	++++	++++	Spur	0	Spur	0	Spur	0	Spur	0
2	0,50	1,35	0,65	2,50	++++	++++	++++	++++	„	0	„	0	„	0	„	0
3	0,50	1,40	0,60	2,50	++++	++++	++++	++++	„	0	„	0	„	0	„	0
4	0,50	1,45	0,55	2,50	++++	++++	++++	++++	„	0	„	0	„	0	„	0

Nachdem die Fällungsgrenze des Präzipitins bestimmt war, wurden 20 ccm Immunserum in ein grofses Zentrifugenrohr von 300—400 ccm Inhalt gegossen und das Niveau der Flüssigkeit bezeichnet, dann fügte ich 60 ccm gesättigte $MgSO_4$-Lösung von 35° C und 20 ccm physiologische Kochsalzlösung hinzu. Nach vorsichtigem Schütteln wurde die Mischung 24 Stunden bei Zimmertemperatur behalten, dann zentrifugiert, der Abgufs vom Niederschlag getrennt und letzterer nach § 9 behandelt.

Wenn der Abgufs nicht ganz klar war, wurde er noch einmal oder zweimal zentrifugiert, dann in zwei Teile getrennt, von denen der eine für die Stickstoffbestimmung, der andere für die Präzipitinprobe und Komplementablenkung benützt würde. Zwei Kjeldahlsche Kölbchen erhielten je 25 ccm Abgufs, d. h. 5 ccm Serum vom Euglobulinpräzipitin befreit, und wurden nach der erwähnten Art oxydiert, destilliert und titriert. Der Wert, mit 4 multipliziert, gab mir den N-Gehalt von 20 ccm Serum ohne Euglobulinpräzipitin. Da ich schon den N-Gehalt des Immunserums wufste, war die Differenz zwischen den beiden Werten der N-Gehalt des Euglobulin-Präzipitins in 20 ccm Serum (Tabelle V).

Tabelle V.

Serum	Menge des Serums ccm	Stickstoffgehalt des Serums g	Stickstoffgehalt des Abgusses g	Stickstoffgehalt des Niederschlages g	Stickstoffgehalt des Niederschlags zu 100 g N des Serums g	Bemerkungen
IV	20	0,256	0,204	0,051	20,1	Abgufs sehr trübe
II	20	0,242	0,188	0,054	22,1	» ziemlich trübe
IX	20	0,275	0,203	0,073	26,3	» ganz klar

Wie aus den Bemerkungen hervorgeht, waren die Abgüsse nicht alle klar, so dafs nicht übereinstimmende prozentige Werte für die Niederschläge erhalten werden konnten. Wir werden später sehen, dafs der gute Wert jener des Serums IX ist, welches ganz klar war und keinen Präzipitin enthaltenden Abgufs gab. Wir können also schliefsen, dafs die Euglobulin-Präzipitin-

fraktion 26,3 % des gesamten Proteins nicht übertrifft, und da man weifs, dafs ein Serum auf 100 Teile Protein im Durchschnitt 59 Teile Globulin enthält, sieht man sehr klar, dafs die Präzipitinfraktion des Globulins mit den $^{3}/_{7}$ des Globulins niederfällt; auf 100 Teile Globulin kommen also 42,8 Teile Globulin-Präzipitin.

Wenn wir die Resultate der oben erwähnten Tabelle mit jenen der Tabelle II vergleichen, sehen wir, dafs die Menge des Niederschlages, den wir mit Einwirkung der Präzipitinogen auf das Immunserum erhalten haben, im allgemeinen gröfser ist als der Niederschlag, welcher dem Euglobulin-Präzipitin entspricht. Der Antigenniederschlag mufs also nicht die Euglobulin-Präzipitine allein enthalten, sondern auch andere stickstoffhaltige Teile des Serums oder des Antigens.

Eine Vergleichung der Tabelle II und V habe ich in Tabelle VI angestellt.

Tabelle VI.

Nummer des Antiserums	Antigene	N-Gehalt des Niederschlages pro		In 100 g des N des Serums sind 26,3 g Euglobulinpräcipitin N	
		100 g N des Serums	100 g N des Globulins	plus N g	minus N g
IX	Rinderserum . . .	15,8	26,7	—	16,1
X	» . . .	29,2	49,8	7	—
II	Milch	25,0	42,3	—	0,5
IV	Eieiweifs	21,5	53,5	10,7	—
III	Frische Leber . .	21,4	36,2	—	6,6
VIII	» » . .	35,0	59,3	16,5	—

Drei Sera zeigen, mit Antigene behandelt, einen Niederschlag von geringerem N-Gehalt als er der Euglobulinfraktion des Immunserums entspricht. Bei den andern Seris ist der Eiweifsgehalt des Niederschlags gröfser als derjenige der Euglobulinfraktion.

Es wurden nun Kontrollversuche angestellt, ob in den obigen Versuchen wirklich durch das Magnesiumsulfat die gesamte Präzipitinmenge ausgefällt war. Zu diesem Zweck wurden

die Abgüsse durch Dialyse gegen physiologische Kochsalzlösung vollständig vom $MgSO_4$ befreit und dann auf Präzipitation und Komplementablenkung geprüft.

Die Resultate der Präzipitinprobe sind folgende:

Serum IV: mäfsiger Niederschlag,
» II: Spur von Niederschlag,
» IX: kein Niederschlag.

Also Sera IV und II, welche trübe waren, enthielten noch Präzipitine, während Serum IX ganz befreit von Präzipitinen war; wir können daher den Euglobulin-Präzipitinwert für Serum IX als Mittelwert des Euglobulin-Präzipitins der Präzipitin-Sera nehmen; solcher beträgt ca. 100 g Stickstoff des Serums 26,3 g Euglobulin-Präzipitins.

Die *Resultate* der Komplementablenkungs-Probe finden sich *in Tabelle* VIII (s. § 11).

Präzipitinprobe mit der Lösung der Euglobulinfraktion.

Diese Probe habe ich hergestellt, um zu sehen, ob das Euglobulin-Präzipitin in Kochsalzlösung gelöst, noch die vollständige Fähigkeit besitzt, mit Antigen niederzufällen.

Es wurde eine Lösung von 60 ccm bei 35° C gesättigte $MgSO_4$-Lösung + 40 ccm Kochsalzlösung bereitet, welche der Mischung entsprach, aus welcher das Euglobulin-Präzipitin gefällt wurde (s. § 7). Dann wurde der Niederschlag von Euglobulin-Präzipitin von 20 ccm Immunserum einmal mit dieser Lösung gewaschen, gut geschüttelt, zentifugiert. Nach Trennung des Abgusses wurde der Niederschlag zu dem Volumen des Serums (20 ccm) in physiologischer NaCl-Lösung gelöst und die Lösung in 2 Teile getrennt. Ein Teil von 10 ccm wurde in zwei Kjeldahlschen Kölbchen (5 ccm pro Kölbchen) für die Stickstoffbestimmung gegossen. Die Werte, mit 4 multipliziert, gaben den N-Gehalt des Euglobulin-Präzipitins in 20 ccm.

Der andere Teil wurde nach der erwähnten Art in Kochsalzlösung dialysiert, 6 ccm der dialysierten Flüssigkeit wurden mit 6 ccm Antigen in Zentrifugenröhrchen gemischt und gut

gepfropft, und nach 2stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C und 24 Stunden im Eisschrank wurden zentrifugiert und im Abgufs der Stickstoffgehalt bestimmt.

Die Resultate sind in Tabelle VII zusammengestellt.

Tabelle VII.

Nummer des Antikörpers	Antigene			Antikörper		Mischung		N-Gehalt		Prozentiger N-Verlust des Globulin-präzipitins im Niederschlag
	Art	Volumen ccm	N-Gehalt g	Volumen ccm	N-Gehalt g	Volumen ccm	N-Gehalt g	Abgufs g	Niederschlag g	g
IV	Eiweifs . . .	6	0,059	6	0,006	12	0,065	0,063	0,002	66,6
II	Milch . . .	6	0,013	6	0,011	12	0,024	0,018	0,006	45,4
IX	Rinderserum .	6	0,012	6	0,020	12	0,032	0,025	0,007	65,5

Aus der Tabelle geht hervor, dafs die Fällung nicht quantitativ ist, sondern dafs bis 66,6% des gereinigten Präzipitins durch das Antigen nicht gefällt werden. Vergleichen wir damit die vorher festgestellte Tatsache, dafs schon der gesamte N-Gehalt des Euglobulinniederschlages geringer war als der des spezifischen Präzipitates aus Vollserum, so ergibt sich, dafs mit derselben Antigenmenge eine weit gröfsere Eiweifsmenge aus dem Vollserum als aus dem mittels $MgSO_4$-Fällung gereinigten Präzipitin niedergeschlagen wird. Da die Arbeit aus äufseren Gründen unterbrochen werden mufste, so konnte ich nicht mehr zur Bearbeitung der folgenden sich nun ergebenden Fragen schreiten:

1. Wird die Fällbarkeit des Prinzipitins durch die Behandlung mit $MgSO_4$ herabgesetzt?
2. Falls 1 verneint wird: Sind die mitgefällten Eiweifskörper nur im Immunserum vorhanden oder finden sie sich auch in normalen Seris derselben oder einer fremden Spezies?

Bis zur Erledigung dieser Fragen möchte ich mich daher noch theoretischer Erörterungen über die beobachtete Erscheinung enthalten.

Prüfung der Abgüsse mit der Komplementablenkungsmethode.

Tabelle VIII.

Antikörper ccm	Antigen ccm	Hämolytisch. System ccm	Totalvolumen ccm	Milch Serum II Immunserum	Milch Serum II Abguſs	Milch Serum II Engl. Präzip.	Eieiweiſs Serum IV Immunserum	Eieiweiſs Serum IV Abguſs	Eieiweiſs Serum IV Engl. Präzip.	Rinderserum Serum IX Immunserum	Rinderserum Serum IX Abguſs
0,1	0,05	1,5	2,5	θ	θ	Spur	θ	Spur	Spur	θ	Spur
0,05	0,05	1,5	2,5	θ	Spur	mäſsig	θ	mäſsig	mäſsig	θ	mäſsig
0,025	0,05	1,5	2,5	Spur	mäſsig	f. c.	θ	f. c.	f. c.	θ	»
0,0125	0,05	1,5	2,5	mäſsig	f. c.	»	Spur	c.	c.	θ	f. c.
0,0062	0,05	1,5	2,5	»	»	c.	mäſsig	»	»	Spur	»
0,0031	0,05	1,5	2,5	»	c.	»	»	»	»	mäſsig	c.
0,0016	0,05	1,5	2,5	»	»	»	f. c.	»	»	»	»
0,0008	0,05	1,5	2,5	f. c.	»	»	»	»	»	»	»
0,0004	0,05	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	f. c.	»
0,0002	0,05	1,5	2,5	»	»	»	c.	»	»	»	»
0,0001	0,05	1,5	2,5	c.	»	»	»	»	»	»	»
0,00005	0,05	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	c.	»
0,1	—	1,5	2,5	»	c.	c.	c.	c.	c.	c.	c.
0,05	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,025	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0125	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0062	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0031	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0016	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0008	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0004	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0002	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,0001	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
0,00005	—	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
—	0,05	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
—	0,05	1,5	2,5	»	»	»	»	»	»	»	»
—	0,05	Blut	2,5	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ	θ

Tabelle VIII zeigt, daſs auch die Abgüsse stets noch etwa ablenken. Ich glaube jedoch nicht, daſs daraus eine Verschieden heit der präzipitierenden und ablenkenden Substanz des Immu serums hervorgeht. Vielmehr nehme ich an, daſs das Result durch die viel gröſsere Empfindlichkeit der Komplementablenkung methode bedingt ist, welche eben noch der $MgSO_4$-Fällung en gangene Spuren des Präzipitins nachzuweisen gestattet.

Schlüsse.

Aus meinen Versuchen kann ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Durch Einwirkung des Antigens auf das Präzipitin erhält man einen Niederschlag, welcher immer kleiner ist als der Globulingehalt des Präzipitinserums.
2. Die ganze Präzipitinmenge eines Serums kann von einer gesättigten $MgSO_4$-Lösung zu 35° C ausgefällt werden; die Menge derselben ist für 100 ccm Serum + 100 ccm physiologische Kochsalzlösung 300 ccm.
3. Der Abgufs des Euglobulinpräzipitin-Niederschlags hat noch die Eigenschaft, das Komplement zu binden, also sind noch Spuren von Präzipitin im Abgufs vorhanden, welche keine präzipitierende Reaktion mehr geben.
4. Die Menge des Euglobulin-Präzipitins eines Serums beträgt nicht mehr als 26,3% der Proteine und 42,8% Globulinen.
5. Der spezifische Niederschlag aus Vollserum kann doppelt so viel Eiweifs enthalten als die das gesamte Präzipitin einschliefsende Euglobulinfraktion.
6. Die Euglobulinfraktion wird durch das Antigen nur teilweise gefällt.

Zum Schlufs fühle ich die Pflicht, Herrn Geh. Medizinalrat Professor Max Rubner, welcher mir erlaubt hat, in seinem Institut zu arbeiten, zu danken.

Über Vergiftungen mit bleihaltigem Brotmehl in Negenborn (Kreis Holzminden).

Von

Sanitätsrat Dr. **Niemann**, Herzogl. Physikus.

Holzminden.

Seit den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts hat die Literatur über Bleivergiftungen einen bisher sich steigernden Umfang angenommen und durch den steten Hinweis auf die Gefährlichkeit des Bleies für das Zustandekommen der zur Verhütung der Bleivergiftungen erlassenen Reichsgesetze der Jahre 1886 und 1887 als Vorbereitung und Grundlage gedient.

Aber auch nach dem Inkrafttreten derselben sind die Bleivergiftungen nicht in dem beabsichtigten Maße eingeschränkt worden; denn recht groß ist die Zahl der Bleikranken, welche noch immer die gewerbliche Beschäftigung mit Blei liefert. Sind doch in den preußischen Krankenanstalten in dem Jahre 1900 1523, im Jahre 1901 1383 Bleikranke behandelt worden[1]).

Auch die durch bleihaltige Nahrungsmittel entstandenen Bleivergiftungen gehören nicht zu den Seltenheiten, da das Blei eine so vielfache und schwer kontrollierbare Verwendung findet, welche es mit Nahrungsmitteln in Verbindung bringt.

Der Grund hierfür liegt nicht etwa in einem Mangel der gesetzlichen Bestimmungen, sondern in der Eigenschaft des Bleies selbst: es schleicht sich unmerklich in den Körper ein und äußert seine vernichtende Wirkung erst, wenn es in genügender Menge sich angesammelt hat. Der Körper bietet ihm überall seine Eingangspforten dar.

Es entspricht der menschlichen Natur, daſs der Berufsarbeiter, so lange er bei der fortgesetzten Berührung mit Blei eine schädliche Wirkung nicht merkt, die ihm lästigen und zeitraubenden Schutzvorschriften zuweilen auſser acht läſst.

Allein der Berufsarbeiter hat seine Vorschriften, er kennt die Gefahr, er kann sich schützen, ja, seine Gesundheit wird ärztlich überwacht.

Anders steht es mit den Bleivergiftungen durch bleihaltige Nahrungsmittel. Hier kann das Gesetz nur die vielfachen Möglichkeiten der Vermischung des Bleies mit diesen im Auge haben und entsprechende Vorschriften erlassen. Enthalten die Nahrungsmittel trotzdem Blei, so ist anfänglich ein Schutz fraglich. Das Blei wird ahnungslos mit den Speisen verzehrt, bis es erst nach längerer Einfuhr seine Giftwirkung zeigt. Aber auch für diese liegt die Ursache anfangs noch versteckt. Denn für ein Unbehagen im Magen, ja selbst für eine Kolik kann der fern von den Schloten der Bleihütte wohnende Arzt vorerst irgendeine andere Ursache in Betracht ziehen. Erst eine Mehrung der Fälle macht ihn auf ein gemeinsames Gift aufmerksam. So kann es kommen, daſs die Einwohner eines Ortes plötzlich in groſser Anzahl an Bleivergiftung erkranken, ohne daſs es alsbald gelingt, die Ursache zu ermitteln.

Als stellvertretender Physikus des Bezirks Stadtoldendorf hatte ich im Januar 1908 Gelegenheit, im Dorfe Negenborn durch bleihaltiges Mehl entstandene Bleivergiftungen zu beobachten, welche bis zum August des Jahres 1906 zurückreichen. Die Vergiftungen waren dadurch entstanden, daſs der Müller, der dortigen sog. Duhne-Mühle, die Löcher des Mühlsteins mit Blei ausgegossen hatte. Über zwei Jahre hindurch waren durch den Mahlprozeſs kleinste Teilchen von den Bleifüllungen abgescheuert und mit dem Brotmehl vermischt worden.

Den ersten Anlaſs zu den Ermittelungen bot mir am 17. Januar 1908 die gelegentliche Mitteilung des Herrn Dr. Zechel zu Stadtoldendorf, daſs in Negenborn seit 1906 eigentümliche kolikartige Darmerkrankungen vorkämen, deren Entstehung von den Einwohnern auf verunreinigtes Wasser zurückgeführt werde.

Seiner Meinung nach käme das Brotkorn in Betracht, da dasselbe im Herbst 1906 nafs eingefahren sei.

Ich erinnerte mich, dafs kurz zuvor eine Patientin aus Negenborn, Frau Ripke, in das Holzmindener Krankenhaus eingeliefert war mit dem Bemerken, sie leide an der »Negenborner Krankheit«.

Von der Erwägung ausgehend, dafs für das gehäufte Auftreten von Erkrankungen eine gemeinsame Ursache vorhanden sein müsse und dafs für die regelmäfsig entstehenden Koliken Blei in Betracht komme, schöpfte ich Verdacht auf Bleivergiftung. Die tags darauf vorgenommene Untersuchung der Frau Ripke hatte folgendes Ergebnis:

Dieselbe gab an, zuerst im Januar 1907 an heftigen Leibkrämpfen gelitten zu haben, welche nach $^1/_4$—$^1/_2$ stündiger Dauer wohl nachgelassen, aber nach einigen Stunden sich wiederholt hätten. Schmerzfrei sei sie auch in den Pausen nicht gewesen. Dabei habe eine hartnäckige Stuhlverstopfung bestanden. Diese Anfälle seien im September und Dezember 1907 und im Januar 1908 in sich steigernder Heftigkeit aufgetreten. Auch in der freien Zeit habe sie dauernd an Aufstofsen und Magenbeschwerden gelitten, gegenwärtig sei sie so schwach, dafs sie sich nicht aufrecht halten könne.

Die Untersuchung der Brustorgane und des Leibes ergab nichts Bemerkenswertes, Krankheiten des Bauches, welche Koliken veranlassen können, waren äufserlich nicht aufzuweisen. Der Leib war weich, nicht druckempfindlich. Am Zahnfleisch bestand vorn oben und unten ein dunkler blaugrauer Saum, der als Bleisaum erkannt wurde. Das Zahnfleisch war ulceriert, starker foetor ex ore.

Es wurde die Diagnose auf Bleivergiftung gestellt. Die Frau gab an, dafs sämtliche in Negenborn befindlichen Kranken die gleichen Erscheinungen darböten.

Bei Ausschlufs anderer Möglichkeiten — Bleifabriken sind hier unbekannt, eine Wasserleitung besitzt Negenborn nicht — konnte für mich nur das bereits verdächtigte Mehl in Betracht kommen, welchem beim Mahlprozefs Blei beigemischt sein konnte;

denn es war mir bekannt, dafs die Löcher der Mühlsteine zuweilen gesetzwidrig mit Blei ausgegossen werden. Auf meine daraufhin gerichteten Fragen gab mir Frau Ripke völlige Aufklärung:

Die sog. kleinen Leute bringen das selbstgeerntete Korn fast ausschliefslich zur Duhne-Mühle zum Mahlen. Diese Mühle hat drei Mahlgänge: einen grofsen für das Verkaufsmehl, einen Schrotgang und den sog. kleinen Mahlgang. Auf letzterem wird das von den Leuten gebrachte Korn gemahlen. Da das Verkaufsmehl in der ganzen Umgegend Absatz findet und hier Erkrankungen nicht vorgekommen waren, auch Tiere durch Schrotfutter nicht krank geworden waren, so konnten der grofse Mahlgang und der Schrotgang ausgeschlossen werden. Es waren aber diejenigen ausnahmslos erkrankt, welche ihr Korn auf dem kleinen Mahlgange hatten mahlen lassen. So konnte in der Voraussetzung, dafs auch die in Negenborn aufgetretenen Krankheiten Bleivergiftungen waren, angenommen werden, dafs der kleine Mahlgang der Duhne-Mühle in Negenborn Bleifüllungen enthalte. Die Tatsache, dafs die Erkrankungen im Herbst eintraten und im Frühjahr abliefen, fand darin ihre Erklärung, dafs die Kornvorräte nur bis zum Frühjahr ausreichten.

Nachdem ich am 19. Januar festgestellt, dafs die Erkrankungen in Negenborn Bleivergiftungen waren, begab ich mich zur Duhne-Mühle und liefs den Läufer des kleinen Mahlgangs hochwinden. Hier fand ich, dafs die obere Fläche des Grundsteines so gehäufte Bleifüllungen verschiedener Gröfse, bis zu der eines Fünfmarkstücks, enthielt, dafs derselbe ein marmoriertes Aussehen hatte. Ein aus dem Mühlsteine herausgemeifseltes Bleistück war blankgeschliffen und zeigte konzentrische Riffelungen, aus welchen deutlich zu ersehen war, dafs Bleiteilchen durch den Mühlstein abgeschürft waren.

Das am folgenden Tage auf Anordnung Herzoglicher Kreisdirektion Holzminden aus dem Mühlstein entfernte Blei hatte ein Gewicht von 10½ Pfund, es waren auch die sog. Haue mit Blei ausgefüllt. Der grofse Mahlgang war bleifrei, der Schrotgang enthielt einige Bleifüllungen.

Die Bleivergiftungen begannen im August und September 1906, zu einer Zeit, in welcher das geerntete Korn zur Mühle gebracht wurde, und endeten im allgemeinen im März des folgenden Jahres, je nachdem der Vorrat reichte, um dann im Herbst 1907 wieder zu beginnen. Im Sommer waren die meisten genötigt Mehl zu kaufen, und damit hatten die Vergiftungen ihr Ende. Einige Ungläubige, welche trotz der ihnen am 19. Januar 1908 gewordenen Aufklärung den Genufs des Bleibrotes fortsetzten, wurden durch die noch im Februar 1908 aufgetretenen Koliken bekehrt.

Nachdem behördlicherseits die Verwendung des aus der Duhne-Mühle stammenden Mehles zu Nahrungszwecken verboten war, wurde das Mehl als Viehfutter verwandt, und es erkrankten infolgedessen Schweine und Kühe, der Genufs der Milch von solchen Kühen hatte bei Kindern Brechdurchfälle zur Folge und der des Fleisches der erkrankten Tiere rief in Gemeinschaft mit dem Bleibrot ein schweres Krankheitsbild hervor. Das Bleimehl wurde darauf auf behördliche Anordnung vernichtet.

Während der Zeit vom 19. Januar bis 3. April 1908 habe ich in Negenborn 119 Fälle von Bleivergiftung festgestellt, von denen ich 73 untersucht habe. Dazu kommen noch 35 bleikranke Männer, welche von der Gemeindeschwester ermittelt worden sind. Nicht einbegriffen sind die Familienmitglieder der letzteren, so dafs man wohl während der Jahre 1906 und 1907 200 Bleivergiftungen unter 1096 Einwohnern annehmen kann.

Um die Schädigungen zu ermessen, welche allein durch Verlust an Arbeitskraft entstanden sind, sei angeführt, dafs die Krankenkasse der »Administration der Sollinger Steinbrüche« von 57 in Negenborn beschäftigten Steinarbeitern seit August 1906 bis 15. Mai 1908 2122 Krankheitstage zu verzeichnen hatte.

Dafs Bleivergiftungen durch bleihaltige Mühlsteine entstehen können, ist allgemein bekannt. Meine Aufgabe könnte daher mit der Erwähnung obiger Befunde erledigt sein. Wenn ich es dennoch versuche, die Bleivergiftungen in Negenborn einer näheren Betrachtung zu unterziehen, so leitet mich die Tat-

sache, daſs die durch metallisches Blei in Negenborn entstandene Massenvergiftung an Zahl der Fälle die bisher in Deutschland vorgekommenen übertrifft. Zudem hat die Beobachtung derselben in wissenschaftlicher Beziehung zu Ergebnissen geführt, welche ein gewisses Interesse erhoffen lassen.

Aus der Literatur habe ich folgende durch bleihaltiges Brot hervorgerufene Massenvergiftungen feststellen können:

I. In Frankreich:

1. In der Umgebung von Chartres 1866[2]) 350 Erkrankungen mit 20 Todesfällen. Die Mahlfläche des Mühlsteins war mit Blei ausgegossen. In 100 g Mehl waren 0,001 Blei.
2. 70 Fälle von Bleivergiftung durch bleihaltige Brotwaren in Paris[3]). Bleiasche, stammend von im Backofen verbranntem Holz, welches mit Bleiweiſs angestrichen war. Die Asche war im Ofen liegen geblieben und so in die Backwaren gelangt.

II. In Deutschland:

1. In der Umgebung von Gieſsen[4]) 15 Fälle. Die Füllmasse des Mühlsteins bestand infolge Verwechslung mit Alaun aus Bleizucker. Das Mehl enthielt 0,055 %, das Brot enthielt 0,068 % Blei. Andere Brotproben hatten einen Gehalt von 0,013 % Blei.
2. Lochmann[5]) erwähnt 40 Erkrankungen mit einem Todesfall. Die Füllmasse des Mühlsteins bestand aus einem Kitt von Glyzerin mit Bleiglätte.
3. In Breslau kam eine groſse Zahl von Vergiftungen durch bleihaltiges Mehl vor ([1]) S. 119). Der Gewerbeaufsichtsbeamte von Schwaben und Neuburg schreibt in seinem Jahresbericht 1896, daſs in 155 Mühlwerken Blei an den Mühlsteinen zur Verwendung komme. Es waren die Haue in dem oberen Läufer mit Blei ausgefüllt, was allerdings im Gesetz nicht verboten ist.«

Meine Untersuchungen der Bleikranken in Negenborn hatten den Zweck, festzustellen:

1. Die Menge des bis zum Eintritt der manifesten Symptome der Bleivergiftung eingeführten Bleies.
2. Das Vorkommen der beiden Hauptsymptome, Kolik und Bleisaum, und die mutmaſsliche Ursache des Fehlens derselben bei Bleivergiftung.
3. Die übrigen nach Aufhören der Bleizufuhr noch vorhandenen Störungen und die Diagnose der Bleivergiftung bei Fehlen der beiden Hauptsymptome.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in nachfolgender Übersicht (S. 230—245) zusammengestellt.

Eine gröſsere Anzahl der Fälle habe ich mit dem Herrn Privatdozent Dr. P. Schmidt aus Leipzig untersucht, welchen ein wissenschaftliches Interesse für die Negenborner Bleikrankheit hierhergeführt hatte. Ich verdanke dem genannten Herrn manche Anregung auf diesem Gebiete. Herr Geheimrat Hofmann, Leipzig, war so liebenswürdig, die Ergebnisse der im Hygienischen Institut daselbst vorgenommenen chemischen Untersuchungen des Negenborner Bleimehls mir zur Verfügung zu stellen. Die übrigen chemischen Untersuchungen verdanke ich dem Herrn Apotheker Bischoff in Holzminden. Herr Dr. Langemeyer in Holzminden hat mich bei den Untersuchungen der Kranken wiederholt freundlichst unterstützt.

Es ist mir Bedürfnis, den genannten Herren an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen.

Zu bemerken ist, daſs die mit fortlaufenden Nummern angeführten Bleikranken untersucht, die nicht mit Nummern versehenen nur ermittelt worden sind.

Nr.	Name	Alter	Geschl	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
1	Aug. Hesse	46	m.	24. August: Koliken	Juli: Koliken	Jan.: Koliken	am 2. Aug. 06. vom Sept. 06 bis Mai 07. Mehl gekauft. vom Juni 07 bis Aug. 07 Bleibr.
2	Aug. Hesse Sohn	15	m	Ende August: Koliken, bettl. 4 Wchn. nicht andauer., Erbr.	Febr.	nein	desgl.
3	Rob. Hesse	13	m.	Ende August: Erbr. u. Durchfall, 14 Tage nicht and. bettl.	desgl.	nein	desgl.
4	Anna Hesse	8	w.	Ende August: Erbr. u. Durchfall, 4 Wochen n. andauernd bettlägerig,	Juli: nicht bettläger., Erbr. u. Durchf.	nein	desgl.
5	Minna Hesse	15	w	Erbr., Durchf., vorübergehend bettlägerig	Erbr., Durchf.	nein	desgl.
6	Minna Hesse Ehefrau	47	w	Koliken, Erbr., Durchf., bettlägerig	Erbr., Durchf. und Magenschmerzen, nicht bettläger.	Magenschmerzen, nicht bettläger.	desgl.
	Hesse Sohn	2½	m.	Am 28. Okt.: unter Erscheinungen der Encephalitis gestorben	—	—	—
7	H. Eilers Nr. 19	59	m	Sept.: Koliken	Jan.—März: Kolik	Jan. Kolik	vom Aug. 06 bis Februar 08 ununterbrochen Bleibrot
8	Johanna Eilers Ehefrau	51	w.	Magenbeschwerden, nicht bettlägerig	Magenbeschwerden	Magenbeschwerden	dauernd, zuweilen Weißbrot
9	H. Eilers Sohn	30	m.	Sept.: Koliken	März: Kolik	Magenverstimmung	anfangs Aug. 06 bis Febr. 08, nur während der Krankheit Weißbrot

Hauptsymptome Kolik	Hauptsymptome Saum	Hämoglob. %	Sonstige Krankheitserscheinungen, Befunde, Bemerkungen	Befund am 21. Juni
Koliken	stark an den unteren Vorderzähnen	49	Peroneallähmung, Strecklähmung des III. u. IV. Fingers rechts	schwacher Saum, Hauch, Peronea lähmung gehob Radialslähmung steht
Koliken und Erbrechen	kein	60	im Febr. 1907 im Krankenhause zu Stadtoldendorf behandelt	kein Saum, Wol befinden.
Erbrechen u. Durchfall	leicht an den vorderen Unterzähnen	60	—	kein Saum, ge Aussehen
desgl.	kein	61	Urin frei von Eiweifs	desgleichen
desgl.	»	70	rechts Venensausen	desgleichen
Koliken, Erbrechen, Durchfall	stark an den vorderen Unterzähnen, Oberzähne fehlen	55	allgemeine Schwäche, Abmagerung	schwacher Saum den Unterzähnen, Schwäche, Gliede schmerzen
—	—	—	—	—
Koliken	stark an Unterzähnen, schwach an Oberzähnen vorn	60	in 100 g Mehl 0,0179 g Blei. Von Haustieren erkrankten 1 Kuh, 2 Schweine, in der Kuhmilch Blei.	schwacher Saum unten, Schwindel, Mattigkeit, Kopfschmerzen
Magenbeschwerden	stark an den vorderen Schneidezähnen	60	Magenbeschwerden, Schwäche	stark unten, Wulst des Zahnfleisches Schwäche, Mage beschwerden
Koliken	stark an unt. Schneidezähnen und unteren rechten Mahlzähnen, kaut rechts	50	allgemeine Schwäche, Muskelschmerzen	nicht gesehen

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
10	Marie Eilers Tochter	24	w.	Sept.: Magenschmerzen	März: Kolik	Koliken	dauernd vom August 06 bis Febr. 08
	2 Knechte	—	m.	Koliken, nicht bettlägerig	Jan. u. März	desgl.	desgl.
	Sohn	13	m.	—	Jan.: Erbr., Durchf.,	Erbr., Durchf.	desgl.
11	Ww. Martin Nr. 89.	38	w.	Ende Sept.: bettlägerig, Koliken	—	—	Bleibrot anfangs Sept. 06 drei Wochen lang, darauf Mehl gekauft.
12	Aug. Martin Sohn	13	m.	Ende Sept: Durchfall, nicht krank,	—	—	desgl.
13	Frdr. Martin	5	m.	desgl.	—	—	desgl.
14	Albert Martin	15 M.	m.	—	—	—	von der bleikranken Mutter gestillt
15	Robert Martin	»	m	—	—	—	desgl.
16	Heinrich Bertram Nr. 25	32	m.	—	vom 28. Jan. bis Febr. vom 10. Mai bis 3. Juni vom 17. Juni bis 17. Juli	vom 27. Jan. bis 25. Febr. Koliken	anfangs Jan. 07 bis Juni 07, vom Juli b. Dez. 07 kein Bleimehl anfangs Jan. 08 wied. Bleimehl
17	Minna Bertram, Ehefrau	30	w.	—	Jan. u. Febr.: Leibschmerzen	Magenbeschwerden	Jan. bis Juni 07, anfangs Jan. 08
	Frau Bertram, Mutter	60	w.	—	Febr.: Erbr., Durchf., nicht krank	Febr.: Erbr., Durchf., nicht krank	Jan. 07 Jan. 08
	Sohn Bertram	11	m.	—	desgl.	Jan. u. Febr.: Durchfälle mit Leibschmerzen, nicht bettläger.	desgl.
	Tochter Bertram	7	w.	—	desgl.	Erbr., Durchf.	desgl.

Hauptsymptome Kolik	Saum	Hämoglob. %	Sonstige Krankheitserscheinungen, Befunde, Bemerkungen
Koliken	schwach an unteren Schneidezähnen	53	blasse Schleimhäute, starkes Venensausen
—	—	—	—
—	—	—	—
Koliken	leicht an unteren Schneidezähnen	55	der Mann starb 15. Febr 1908, war nicht bleikrank am 24. November 1907 Zwillinge, von der Mutter gestillt. Ärmliche Verhältnisse. Blutausstrichpräparat: im Gesichtsfelde 2—3 gekörnte Erythrozyten
Erbrechen u. Durchfall	kein	—	—
desgl.	kein	—	—
—	—	70	im Gesichtsfelde 2—3 gekörnte Erythrozyten
—	—	70	desgleichen
Koliken	stark an unteren Schneidezähnen	70	Druckschmerz am rechten Epicondylus, Gliederschmerzen, Schwäche, 100 g Mehl 0,00384 g Blei
leiche Kolik.	stark an unteren Schneidezähnen	55	Kind geboren am 2. März 1907, Kind 55 % Hämoglobin, starke Körnung der Erythrozyten
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
	Tochter Bertram	5	w.	—	desgl.	Erbr., Durchf.	Jan. 07 Jan. 08
	Tochter Bertram	3	w.	—	desgl.	desgl.	desgl.
18	Wilh. Lohmann Nr. 83	45	m.	—	—	20. Febr.: Koliken	vom 3. Jan. 08 Bleimehl
19	Frau Lohmann	37	w.	—	—	Febr.: Erbrechen	vom 3. Jan. 08
20	H. Dörries Nr. 82.	62	m.	—	Ende August: Koliken	Jan: Koliken	anfangs Aug. 07 dauernd
21	Karoline Dörries, Frau	50	w.	—	desgl. nicht bettlägerig	Jan.: desgl. nicht bettläger.	desgl.
22	Anna Dörries	17	w.	—	desgl.	—	desgl.
23	Lina Ripke, geb. Dörries	23	w.	—	Jan., Sept., Dez. Koliken	Jan. Koliken	seit Herbst 06 dauernd
24	W. Twele Nr. 126.	50	m.	—	Nov. desgl.	Febr. desgl.	Okt. 07 bis Jan. 08
25	Karoline Twele, Frau	51	w.	—	Ende Dez.: Magenbeschwerden, nicht bettläger.	Febr.: Magenbeschwerden	desgl.
26	Auguste Twele	11	w.	—	Dez.: Erbr., Durchf.	Febr.: Erbr., Durchf.	desgl.
27	Aug. Twele	13	w.	—	desgl.	desgl.	desgl.

Hauptsymptome		Hämoglob. %	Sonstige Krankheitserscheinungen, Befunde, Bemerkungen
Kolik	Saum		
—	—	—	—
—	—	—	—
Koliken	stark an unteren Schneidezähnen	48	Ein vorstehender oberer Schneidezahn hat den entsprechenden unt. abgeschliffen, Zahnfleischrand fest, nicht verfärbt. Im Urin kein Blei, Mehl 0,01 g Blei
Erbrechen	desgl.	51	blafs, Venensausen, im Harn kein Blei
Koliken	leicht an unteren Schneidezähnen	57	Strecklähmung des III. IV. und V. Fingers beider Hände, in 100 g Mehl 0,0019 g Blei, in der Milch der an Bleivergiftung erkrankten Kuh ist Blei qualitativ nachgewiesen
leichte Koliken	desgl.	60	Schwäche, Magenbeschwerden
Koliken	schwach an unteren Vorderzähnen	70	schwach, blafs, Amenorrhöe vom Sept. 1907 bis Januar 1908
starke Koliken	stark an vorderen Unterzähnen	46	im Januar 1908 im Krankenhause zu Holzminden, Regel alle 10 Tage
desgl.	stark, ringsum unten u. oben vorn	50	Magenbeschwerden, Schwäche, 100 g Mehl enthalten 0,013 g Blei
Magenbeschwerden	stark unten vorn	50	Intercostalneuralgie, Schwäche. Die Schweine haben Bleikolik
Erbrechen u. Durchfall	schwach unten vorn	48	Venensausen
Erbr., Drchf.	kein	70	—

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
28	H. Twele, Frau Nr. 111	30	w.	Dez.: Kolik	—	—	Ende Okt. 06, darauf anderes Mehl
	Twele, Nr. 111	35	m	Dez.: Kolik u. Durchfälle, nicht bettlägerig.	—	—	desgl.
	Sohn Twele	13	m.	Dez.: Erbr., Durchf.	—	—	desgl.
	MinnaTwele	16	w.	Dez.: Erbr., Durchf., 4 Wchn. krank	—	—	desgl.
29	Karoline Albrecht Nr. 55	44	w	—	Okt.: Kolik.	Jan.: Kolik	Sept. 07 dauernd Bleimehl
30	Karl Albrecht Nr. 55	22	m.	—	desgl.	Jan.: desgl.	desgl.
31	Karl Albrecht	52	m.	—	desgl.	desgl.	desgl.
32	Karoline Albrecht	19	w.	—	—	desgl.	desgl.
33	Wilh. Albrecht	5	m.	—	Okt.: Erbr., Durchf., nicht bettläger.	Jan.: Erbr., Durchf.	desgl.
34	Anna Albrecht	13	w.	—	desgl.	desgl.	desgl.
35	Karl Deppe Nr. 22	62	m.	August: Kolik und Durchfall	Febr.: Kolik u. Durchf.	—	Aug. 06 darauf anderes Brot
	Sohn Deppe	34	m.	August: Kolik	desgl.	—	desgl.
	Anna Deppe Tochter	18	w.	desgl.	desgl.	—	desgl.
36	Aug. Reinecke Nr. 61	21	m.	Okt.: desgl.	Febr.: Kolik	—	Sept. 06 häufig anderes Brot
37	K. Reinecke Nr. 61	28	m.	Okt.: leichte Koliken	—	—	desgl.

Hauptsymptome			Sonstige Krankheitserscheinungen, Befunde, Bemerkungen	Befund am 21. Juni 19
Kolik	Saum	Hämoglob. %		
Koliken	Hauch unten	—	—	kein Saum, Rötu Wulstung des Za fleisches, Glieder-schmerzen, Appe losigkeit
»	—	—	—	—
Erbrechen u. Durchfall	—	—	—	—
»	—	—	—	kein Saum, Schwä in Knien und Arm
Koliken	schwach unten	56	—	bläulicher Hauch, Rücken- und Glied schmerzen
»	oben schwach unten stark	61	—	bläulicher Hauch, Muskelschwäche
Koliken	nein, da keine Zähne	54	Schwäche, Magenbeschwerden	Muskelschwäche
»	leicht unten	—	Strecklähmung des III. u. IV. Fingers vorn	leichter Hauch, Lä mung gebessert, Venensausen, Schwäche
Erbrechen u. Durchfall	kein	—	Wohlbefinden	—
desgl.	»	—	»	—
Koliken und Durchfall	»	—	—	—
Koliken	—	—	—	—
»	—	—	—	—
»	schwach an Unterzähnen	—	—	—
»	kein	65	litt schon vor der Bleivergiftung an chronischem Gelenkrheumatismus	Verdickung d. rech Handgelenks, Rei geräusche im rech Ellenbogen und rechten Schulter

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
38	H. Reinecke Nr. 61	33	m.	Okt.: schwache Kolik	Febr.: Kolik	—	Sept. 06, häufig anderes Brot
39	Minna Reinecke Frau	60	w.	Sept.: Übelkeiten, Erbrechen.	—	Erbrechen	desgl.
	Auguste Reinecke	24	m.	Sept.: Erbr., nicht bettl.	—	—	desgl.
40	Herm. Dehne Nr. 6	13	m.	—	Dez.: Erbr., Durchf., nicht bettläger.	Erbr., Durchfall	vom Okt. 07 dauernd
41	Helene Dehne	11	w.	—	Durchf., nicht bettlägerig	leicht Durchf.	desgl.
42	Schnepel Frau Nr. 124	27	w.	Okt.: Erbr. u. Verstopfung, nicht bettläger.	Jan.: Erbr., n. bettlägerig	—	Sept. 06, dann anderes Mehl
43	H. Balke Nr. 41	42	m.	—	Jan.: starke Durchfälle, nicht schwer krank	—	Dez. 06, dann anderes Mehl
44	H. Balke Frau	43	w.	—	Jan.: 5 Wchn. Durchfälle, nicht bettlägerig	—	desgl.
45	Friedr. Balke	14	m.	—	desgl.	—	desgl.
	Wilh. Balke	18	m.	—	Jan.: Durchfälle, nicht bettläger.	—	desgl.
46	H. Brandt Nr. 85	45	m.	Okt.: Verstopfung, wechselnd mit Durchfällen u. Erbrechen	—	—	Sept. 06, hinterher anderes Mehl
47	H. Brandt Frau	50	w.	Nov.: Magenschmerzen, Erbrechen, nicht bettlägerig	—	—	desgl.
48	H. Hesse Nr. 168	40	m.	Nov.: Erbr., Durchf.	—	—	Okt. 06, hinterher wenig Brot, viel Milch
49	H. Henze Nr. 64	43	—	Sept.: Durchf., Erbr.	alle 14 Tage	—	Aug 06 b. Frühjahr 07

Hauptsymptome: Kolik	Hauptsymptome: Saum	Hämoglob. %	Sonstige Krankheitserscheinungen, Befunde, Bemerkungen
Kolik	schwach unten	—	allgemeine Schwäche
Erbrechen	desgl.	—	»
—	—	—	—
Erbrechen u. Durchfall	kein	—	—
Durchfall	»	—	—
Erbrechen	»	—	Schwäche
Durchfall	»	—	—
»	»	—	—
»	»	—	—
—	—	—	—
Durchfall u. Koliken	leicht unten	—	Schwäche
Erbrechen und Koliken	kein	—	—
Erbrechen u. Durchfall	»	—	—
desgl.	»	—	—

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
	3 Kinder Henze	3 10 13	—	—	Jan.: Durchfälle, Erbrechen, dann gesund	—	dauernd Bleibrt. bis Frühjahr 07
50	Wilh. Blume	50	m.	Sept. 25. Nov.: Kolik	—	—	vom Aug. 06 bis 10. Nov. 06, dann v. 20. Nov. bis 25. Nov., darauf anderes Mehl
	4 Kinder	10 bis 13	—	Sept.: Erbr., Durchf.	—	—	desgl.
51	Frau Brandt Nr. 43	36	w.	Dez.: Leibschmerzen, Verstopfung	Jan.	Febr.	seit Okt. 06 stets Bleibrot
52	H. Brandt	47	m.	Dez.: Koliken	Jan.: Kolik	Febr.: Kolik	seit Okt. 06 dauernd Bleibr
	Brandt, 3 Kinder	4 bis 12	—	Dez.: Erbr., nicht krank	—	—	desgl.
53	W. Brandt	12	m.	Dez.: Erbr., nicht bettlägerig	—	Febr.: Erbrechen.	desgl.
54	Frau Schmidtmann	38	w.	Dez.: Kolik	Dez.: Kolik	—	Sept. 06 dauernd
	Schmidtmann 4 Kinder	1 bis 14	—	Dez: Leibschmerzen, Durchfälle	nicht bettläger	—	seit Sept. 06 sämtlich Bleibrot
55	Frau Schmidt Nr. 36	48	w.	Ende Okt.: Kolik	—	—	anfangs Okt. 06, 07 bis Jan. 08
	TochterLina Schmidtmann	24	w.	desgl.	—	—	—
	Schmidt 3 Kinder	5—12	—	Erbr., Durchf., nicht bettläger	—	—	—
	1 Bahnarbtr.	—	m.	Okt.: Kolik	—	—	—
56	Grupe, Frau Nr. 52	23	w.	Sept.: desgl.	bis Dez.	—	vom Aug. 06 bis Dez. 07, darauf anderes Brot

Von Sanitätsrat Dr. Niemann.

Hauptsymptome Kolik	Saum	Hämoglob. %	Sonstige Krankheitserscheinungen Befunde, Bemerkungen
—	—	—	—
Koliken	leicht an Oberzähnen	—	Vom 10. — 20. November in der Göttinger Klinik.
—	—	—	—
Koliken	stark an Unterzähnen	—	—
»	desgl.	—	—
—	—	—	—
Erbrechen	kein	—	—
Koliken	Saum am linken unteren Eckzahn	—	—
—	—	—	—
Koliken	stark an Unterzähnen	—	—
—	—	—	im Februar 1907 gesundes Kind geboren
—	—	—	—
—	—	—	—
Koliken	schwach unten	70	Kind geboren am 6. Dez. 1906, gestillt, gesundes Aussehen des Kindes, 65 % Hämogl., 2—3 Erythrozyten im Gesichtsfelde.

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
57	Grupe, Bahnarbeiter Nr. 52	27	m.	Sept.: Kolik	desgl.	—	desgl.
58	Aug. Bertram Nr. 80	26	m.	Okt.: 5 Anfälle	bis Febr. Koliken	—	Sept. 06 b. Febr. 07, dann anderes Mehl
59	K. Kossebehre Nr. 73	32	m.	Nov.: Kolik.	Jan. Kolik	—	Okt. 06 bis Jan. 07
60	Marie Becker Vater, Mutter und 1 Schwester	23	w.	Sept. u. Okt.: nicht wesentlich krank	—	—	anfangs Sept. 06 bis Okt. 06
61	Lina Albrecht Nr. 55	19	w.	Dez.: Kolik	Jan. Kolik	—	Sept. 06, dann anderes Brot
62	Aug. Twele Nr. 126.	18	m.	desgl.	desgl.	—	seit Okt. 06 dauernd Bleibrot
63	Karoline Schünemann	49	w.	—	Dez. Erbrechen	Jan.: Erbrechen	seit Okt. 07 zwischendurch Weifsbrot
	Tochter Alwine	20	w.	—	Dez. Leibschmerzen, nicht bettläger.	desgl.	desgl.
64	Wilh. Twele Nr. 84	23	m.	Okt.: leichte Koliken, nicht bettläger.	—	desgl.	seit Sept. 06 zwischendurch Weifsbrot
65	Fritz Balke Nr. 84	29	m.	Okt.: Erbrechen	—	—	Sept. 06 desgl.
66	Franz Reinecke Nr. 21	18	m.	desgl.	—	—	desgl.
67	Karl Schoppe Nr. 74	28	m.	Okt.: Kolik	—	—	Sept. 06 hinterher anderes Brot
68	Wilh. Moos Nr. 89	28	m.	Nov. u. Dez.	—	—	Okt. 06 hinterher anderes Brot
69	K. Brandt	25	m.	Okt.: Kolik	—	—	Okt. 06 desgl.
70	K. Müller Nr. 107	32	m.	desgl.	Jan. Kolik	Jan.: Kolik	vom Sept. 06 bis Jan. 08
71	Aug. Brandt Nr. 100	23	m.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Hauptsymptome Kolik	Saum	Hämoglob. %	Sonstige Krankheitserscheinungen, Befunde, Bemerkungen
Koliken	unten schwach	—	Strecklähmung des 3. und 4. Fingers linker Hand, (linkshändig)
›	stark an Unterzähnen	—	Muskelschwäche
›	an Unterzähnen vorn	—	Magenschmerzen, Schwäche
leichte Koliken	schwach an Unterzähnen	—	—
Koliken	Hauch unten	—	—
›	kein	—	Gliederschmerzen, Magenschmerzen
Erbrechen	leicht unten	—	—
—	—	—	—
leichte Koliken	kein	—	—
›	›	—	Magenschmerzen
›	schwach	—	—
Koliken	kein	—	—
›	leicht unten	—	—
›	›	—	—
›	stark	—	—
›	›	—	—

Nr	Name	Alter	Geschl	Zeit der Erkrankungen 1906	1907	1908	Wann zuerst Bleibrot verzehrt?
72	Karl Dörries	29	m.	Okt. bis Dez. Koliken	—	—	Sept. 06 hinterher anderes Brot
	Dörries, zwei Schwestern	24 bis 36	w	Okt.: Magenbeschwerden, Erbrechen, nicht krank	—	—	—
	Frau Dörries	59	w.	desgl.	—	—	—
73	W. Twele Nr. 87	37	m	Okt.: Kolik	Jan. Kolik	—	Sept. 06 dauernd
	Frau u. zwei Kinder	—	—	Okt.: nicht wesentlich krank, Magenschmerz.	desgl.	—	desgl.

I. Bestimmung der Menge des bis zum Eintritt der ersten Symptome eingeführten Bleies.

Nach den im Hygienischen Institut in Leipzig vorgenommenen Untersuchungen enthalten vier Proben des Negenborner Bleimehls

in 100 g 0,01792 g metallisches Blei
» 100 » 0,00384 » » »
» 100 » 0,01696 » » »
» 100 » 0,00130 » » »

In einer fünften Probe fand Herr Apotheker Bischoff:

0,019 g metallisches Blei.

Die erheblichen Schwankungen des Bleigehalts beruhen auf dem jeweiligen Schärfen des Mühlsteins, wodurch jedesmal die Bleifüllung mehr hervortritt und demgemäfs mehr abgeschliffen wird.

Durchschnittlich enthält das Mehl

0,0138 metallisches Blei.

Die manifesten Symptome der Bleivergiftung, insbesondere die Bleikolik, traten ein, nach dem 3—4 Wochen lang Bleibrot eingeführt war. Da der Bleigehalt aufserordentlich schwankt,

Hauptsymptome		Hämoglob. %	Sonstige Krankheitserscheinungen, Befunde, Bemerkungen
Kolik	Saum		
Koliken	kein	--	—
—	—	—	—
—	—	—	—
Koliken	oben und unten starker Saum	—	Magenbeschwerden
—	—	—	7. Januar 1908 gesundes Kind geboren, lehnt die Untersuchung ab

so kann zur Feststellung der täglichen Menge : schnittszahl berücksichtigt werden. Wenn nach S S. 779) der Bleigehalt des Brotes sich zu dem des M zu 0,055 verhält, so würden 100 g Negenborner B Bleigehalt des Mehles von 0,0138 = 0,0170 m enthalten.

Nimmt man nach Voigt als Tagesquantum wachsenen 750 g Brot an, so berechnet sich die auf 0,1275 g.

In 21 Tagen ergeben sich 2,6775 g, in 28 Tag

Demnach haben in Negenborn 2,6775 bzw. Bleikolik hervorgerufen.

Kobert nimmt mit Brouardel[7]) an, dafs Zufuhr von 1 mg Blei nach einigen Monaten führt.

II. Die Hauptsymptome, Kolik und Bleis

1. Die Kolik.

Die beiden Hauptsymptome der Bleivergiftung Bleisaum, der Bleisaum kann fehlen. Tanquerel hat unter 200 Fällen von Bleilähmungen in 7%

gehenden Koliken gesehen (7) S. 203). In bezug auf die Kolik zeigt die Übersicht bemerkenswerte Unterschiede.

Unter den Erwachsenen haben die Männer wochenlang Koliken mit Remissionen gehabt und ein schweres Krankheitsbild dargeboten. Weniger krank sind im allgemeinen die Frauen gewesen. Dagegen hat von den 14 von mir untersuchten Kindern im Alter von 5—15 Jahren, welche nachweislich Bleibrot in relativ gleicher Menge zu sich genommen haben, nur eins (Nr. 2) Koliken gehabt.

Von den übrigen 13 Kindern hatten 8 Erbrechen und Durchfälle, 4 nur Durchfälle, 1 nur Erbrechen. Dabei sind 4 Kinder (Nr. 2—5) 2—4 Wochen lang vorübergehend bettlägerig gewesen, sind aber von schweren Krankheitserscheinungen verschont geblieben.

Bei den Untersuchungen boten sie im Gegensatz zu den Erwachsenen kein charakteristisches Krankheitsbild. Auch von den 27 nicht untersuchten Kindern der Übersicht litten nach den Berichten der Angehörigen 22 an Erbrechen und Durchfall, 5 davon klagten über Leibschmerzen und Verstopfung und hatten mehr Beschwerden, aber sie galten nicht als wesentlich krank. Wiederholt hörte ich von den bleikranken Eltern, dafs das eine oder andere Kind bei der Ernährung mit Bleibrot überhaupt nicht krank gewesen sei.

Dieser milde Verlauf der Bleivergiftung bei den Kindern und die scheinbare Verschonung mancher von der Bleivergiftung ist mit Immunität nicht zu erklären. Denn dafs es eine Immunität gegen Blei nicht gibt, darüber herrscht keine Meinungsverschiedenheit.

Vergleicht man hiermit die bezüglichen Erfahrungen auf gewerblichem Gebiete, so kommen auch hier Fälle vor, in denen einzelne Familienmitglieder, welche unter gleichen äufseren Verhältnissen gelebt haben, verschont bleiben. »Allein diejenigen Fälle, welche als individuelle Disposition aufgefafst wurden, sind nach Lewin[8]) nur als ein Fernbleiben von der Intoxikation anzusehen und betreffen Personen, die andauernd unter günstigen

Verhältnissen mit Blei arbeiten oder sich selbst, bewufst oder unbewufst, gegen die Vergiftung schützen.«

Auch Panieński[9]) erklärt das Verschontbleiben einzelner damit, dafs dieselben mit der Zeit die Gefahren vermeiden lernen; allein angesichts der Tatsache, dafs manche Bleiarbeiter Jahrzehnte bei schwerer gefährlicher Arbeit gesund bleiben, während andere gleich im Anfange ihrer Tätigkeit erkranken, nimmt derselbe auch eine individuelle Disposition an. Ähnlich sprechen sich aus: Pfeiffer und Proskauer[10]), Elsässer[11]) und H. Schulz[12]).

So sagt letzterer: »Von zwei Menschen, welche derselben Schädlichkeit ausgesetzt sind, erkrankt der eine früher als der andere.« Die Gründe kenne er nicht, sie lassen sich nur durch Individualität erklären.

Diese verschiedene Disposition wird durch das Alter und das Geschlecht erklärt: Frauen und Kinder und Alkoholisten, kurz schwache oder geschwächte Personen sollen mehr zur Bleivergiftung disponiert sein. So hält es Panieński a. a. O. für leicht verständlich, dafs jugendliche Individuen viel leichter der deletären Wirkung des Giftes erliegen als Erwachsene.

Nicht ohne Bedeutung erscheine das Geschlecht. Es lasse sich annehmen, dafs Frauen, welche gegen äufsere Schädlichkeiten empfänglicher sind als Männer, unter der Bleierkrankung mehr als letztere leiden.

Auch M. Wolf[13]) nimmt bei Frauen und Kindern eine gröfsere Empfänglichkeit für Bleivergiftung an.

Im Gegensatz hierzu macht Wegener (a. a. O.) die Erfahrung, dafs diejenigen Arbeiter, welche als Pochjungen angefangen haben, es am längsten aushalten, »ebenso kenne ich Frauen, welche sehr lange die gefährlichsten Arbeiten verrichtet haben, ohne bleikrank geworden zu sein. Eine besondere Empfänglichkeit für Frauen möchte ich nur für die Zeit der Schwangerschaft gelten lassen.«

Aus diesen verschiedenen Beobachtungsergebnissen ist zu ersehen, dafs die Gründe für das Verschontbleiben verschiedenartige sein müssen, und dafs die Annahme, dafs Frauen und

Kinder mehr zu Bleivergiftung disponiert seien, nicht immer den Beobachtungen entspricht.

Was die Bleivergiftungen durch bleihaltiges Brot betrifft, so kann in den vorliegenden Fällen von einer Vermeidung der Gefahr nicht die Rede sein; denn die Kinder haben, wie das im Dorfe üblich ist, nicht etwa Weifsbrot, sondern regelmäfsig Schwarzbrot gegessen. Zudem ist festzustellen, dafs von den Erwachsenen sämtliche, die Bleibrot zu sich genommen hatten, auch bleikrank wurden, während die Kinder durchweg weniger heftig erkrankten. Diese Tatsache gewinnt eine gewisse Stütze durch die Beobachtungen, welche auf dem Gebiete der Vergiftungen durch bleihaltige Nahrungsmittel sonst wohl gemacht wurden.

So hebt Helwes[15]) in seiner Übersicht von 29 Vergiftungsfällen mit bleihaltigem Brunnenwasser ausdrücklich hervor, dafs zwei Kinder, welche am meisten Wasser getrunken hatten, nicht erkrankt waren. Auch Lesser[16]) erwähnt die Vergiftung einer Försterfamilie mit bleihaltigem Leitungswasser, von der die 17jährige Tochter an Bleivergiftung starb, während der 11jährige Sohn, welcher am wenigsten Wasser getrunken hatte, nur an einer mäfsigen Beeinträchtigung der Magen- und Darmfunktion gelitten hatte. Diese letztere Folgeerscheinung wird hier anscheinend mit dem geringen Genufs von bleihaltigem Wasser begründet.

Die auf beruflichem Gebiete gemachten Erfahrungen können als Erklärung für die hier in Frage kommenden geringeren Krankheitserscheinungen der Kinder nicht verwertet werden.

Man mufs auch wohl zwischen beruflichen und den durch bleihaltige Nahrungsmittel, insbesondere durch Bleibrot, verursachten Vergiftungen unterscheiden.

Bei der beruflichen Bleivergiftung wird das Gift auf vielen Wegen zugleich, von Mund und Nase, Magen und Lunge, ja von der ganzen Körperoberfläche während der Dauer der Beschäftigung mit Blei fast ununterbrochen und meist nur in kleinsten Mengen zunächst reaktionslos aufgenommen. Durch bleihaltiges Brot kommt das Blei in verhältnismäfsig grofsen

Mengen mit der täglich 3—4 mal stattfindenden Aufnahme nur in den Magen.

Der abgestumpfte Magen des Arbeiters nimmt den fremden Gast geduldig auf. Allein der Magen einer Frau und ganz besonders der kindliche Magen verträgt die Ätzwirkung des durch die Salzsäure des Magensafts zum Teil gelösten Bleies nicht. Die Magendarmschleimhaut reagiert darauf mit Erbrechen und Durchfall und scheidet auf diese Weise das Blei, darunter auch das nicht gelöste, gröfstenteils aus. Es kommt zu keiner allgemeinen Vergiftung; »denn das Blei ist bei anhaltender Einführung kleiner Dosen viel gefährlicher (quoad vitam) als bei einmaliger Einführung einer grofsen Dosis« [17]).

Man könnte diese Wirkung des Bleies mit der des cuprum sulfuricum vergleichen: häufige kleine Dosen werden resorbiert und führen zur Vergiftung, eine grofse Dosis wird erbrochen, da sie die Magenschleimhaut ätzt.

Eine wie grofse Atzwirkung das gelöste Blei auf die Magen- und Darmschleimhaut ausübt, ergibt sich aus dem von O. Israel [18]) gegebenen anatomischen Bilde eines Vergiftungsfalls mit plumb. acetic. »Die Magenschleimhaut war erheblich geschwollen, und die ganze Darmschleimhaut zeigt eine in von oben nach unten abnehmender Intensität gleichmäfsige Rötung, die auch in der Submucosa hervortritt.«

Die hier vorliegende Tatsache, dafs die mit Bleibrot genährten Kinder bis zum 15. Lebensjahre in gröfster Anzahl von den Koliken verschont blieben und weniger schwer als Erwachsene erkrankten, glaube ich daher dahin deuten zu sollen, dafs die eingeführten Bleimengen für den kindlichen Magen zu grofs waren und deshalb durch Erbrechen und Durchfall gröfstenteils ausgeschieden wurden.

Die Angaben mancher Angehöriger, dafs Kinder, welche regelmäfsig Bleibrot zu sich genommen hatten, von der Bleikrankheit verschont geblieben seien, sind soweit einzuschränken, dafs die Kinder schwere Krankheitserscheinungen nicht gezeigt haben.

Gegen diese Schlufsfolgerungen kann eingewendet werden, dafs das $2^1/_2$jährige Kind Hesse (Nr. 6 der Übersicht), welches bleikrank war, uuter den Erscheinungen der Encephalitis gestorben ist. Allein Nothnagel a. a. O. S. 210 sagt: »Mit der Diagnose encephalitis saturnina kann man nicht vorsichtig genug sein, da die Encephalitis schon vorhanden gewesen und eine Steigerung erfahren haben kann.«

Aber sollte auch die Bleivergiftung die Encephalitis hervorgerufen haben, so kann das geringe Alter des Kindes, bei dem die Ausscheidung grofser Bleimengen nicht in dem Mafse, wie bei gröfseren Kindern, möglich war, als Erklärung dienen.

2. Der Bleisaum.

Häufig ist das erste charakteristische Symptom der Bleivergiftung ein dunkler Saum des lockeren, meist geschrumpften Zahnfleisches, der aber auch fehlen kann.

Er soll fehlen bei genügender Zahnpflege, am zahnlosen Kiefer und an Zahnlücken (Levin a. a. O. (S. 126) und bei ganz akuten Vergiftungen. [19])

Verwechslungen finden statt mit Dunkelfärbung des Zahnfleisches bei chronischer Vergiftung mit Quecksilber, Eisen und Silber, auch mit Dunkelfärbung durch Gebrauch von aus Lindenholzkohle bestehendem Zahnpulver (Nothnagel S. 197).

Auf das Vorhandensein und Fehlen, die Beschaffenheit und die Veränderung des Bleisaums, je nach der Dauer des Bestehens, habe ich bei 71 Bleikranken geachtet. Es war hierbei wichtig, die frischen Fälle von denen zu trennen, bei welchen kürzere oder längere Zeit die Bleizufuhr aufgehört hatte. Die letzte Untersuchung fand am 21. Juni statt. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Übersicht zusammengestellt:

Übersicht.

Unter 71 Bleikranken — die Fälle 14 und 15 scheiden aus — war am 11. und 15. März und 3. April 1908 der Bleisaum in 46 Fällen vorhanden und fehlte in 25 Fällen.

Unter den 46 Bleisäumen waren 20 stark und 26 schwach ausgebildet. Stark ausgebildete Bleisäume kamen bei Kindern nicht vor. Die 26 schwachen Bleisäume betrafen vorwiegend das jugendliche Alter, und zwar in 9 Fällen das Alter von 11—27 Jahren.

In 38 frischen Fällen, d. h. solchen, in denen das Bleibrot dauernd bis zum 19. Januar 1908, dem Tage der ersten Ermittelungen, oder auch noch darüber hinaus bis zum Februar 1908 eingeführt war, wurde 16 mal ein starker und 13 mal ein schwacher Bleisaum festgestellt.

Unter den frisch erkrankten Kindern fand sich nur ein 11 jähriges Mädchen (Nr. 26), welches einen schwachen Saum an den unteren Vorderzähnen aufwies. In 9 Fällen fehlte der Saum.

Unter diesen befindet sich ein 52 jähriger zahnloser Mann (Nr. 31). Die übrigen standen im Alter von 5—23 Jahren, und zwar:

Nr. 27 = 13 Jahre alt,	Nr. 41 = 11 Jahre alt,
» 33 = 5 » »	» 53 = 12 » »
» 34 = 13 » »	» 62 = 18 » »
» 40 = 13 » »	» 64 = 23 » »

5 Monate nach der Bleizufuhr hatten von 6 Kranken

3 einen Bleisaum,	3 keinen Bleisaum,
Nr. 1 = 46 Jahre alt, stark,	Nr. 2 = 15 Jahre alt, keinen
» 6 = 47 » » »	» 4 = 8 » » »
» 3 = 13 » » schwach,	» 5 = 15 » » »

In 24 Fällen, in welchen die Bleizufuhr 12—18 Monate zurücklag, war der Bleisaum 2 mal stark und 10 mal schwach — der jüngste dieser Kranken war 18 Jahre alt (Nr. 66).

In 12 Fällen fehlte der Saum. Unter diesen befinden sich 3 Kinder:

Nr. 12 = 13 Jahre alt,
» 13 = 5 » »
» 45 = 14 » »

Von 3 Kranken, bei welchen sich die Zeit der Bleizufuhr nicht bestimmen läfst, hatten 2 einen Saum, 1 keinen Saum.

Am 21. Juni 1908 wurde festgestellt: Die Bleisäume waren

4½	Monate nach Aufhören der Bleizufuhr	noch stark,
6—8	»	hinterher abgeschwächt, aber als solche deutlich erkennbar,
13—16	»	hinterher waren drei Zonen zu unterscheiden: eine schmale, dunkelblaue am Zahnfleischrande befindliche, daran anschliefsend eine schmale hochrote, welche in das blafs-schieferfarbene Zahnfleisch überging,
18—20	»	hinterher war kein Saum, es bestand noch Rötung und Wulstung des Zahnfleischrandes.

Nach Kunkel (a. a. O. S. 200) ist nach Aufhören der Bleizufuhr der Bleisaum noch Monate lang vorhanden. In diesen Fällen ist ein völliges Verschwinden desselben im 18. bis 20. Monate festgestellt. Nach Oliver[20]) ist der Bleisaum in 72% der Fälle vorhanden. Hier hatten von 71 Bleikranken 46 einen Bleisaum = 64%. Von 38 frischen Fällen hatten 29 einen Bleisaum = 73%.

a) Die Beschaffenheit des Bleisaums.

Der Bleisaum war in allen Fällen so charakteristisch, daſs eine Verwechslung mit Dunkelfärbung des Zahnfleisches aus anderen Ursachen, wie durch Quecksilber, Eisen, Silber, Lindenholzkohle, auszuschlieſsen war.

In den frischen Fällen war das Zahnfleisch tief dunkelblau, gewulstet und blutete leicht. Zwischen den Zähnen und nach vorn bis zum Zahnfleischrande befand sich ein blaugrauer schmieriger Belag, der Atem war übelriechend. Bei manchen war das Zahnfleisch geschrumpft, und manche Zähne schienen wie emporgehoben.

Die Zähne selbst waren miſsfarben und graublau.

Der Bleisaum war regelmäfsig am stärksten ausgeprägt an den Vorderzähnen des Unterkiefers und befand sich meistens nur an dieser Stelle, weniger stark und seltener an den Vorderzähnen des Oberkiefers. An den Backzähnen kam er nur vereinzelt vor und betraf dann nur den oberen Rand des Zahnfleisches. Im Falle 9 war er an dem Zahnfleischrande der rechtsseitigen Backzähne, hier wurde vorwiegend gekaut. Am Oberkiefer allein kam er nur bei fehlenden Unterkieferzähnen vor. Wo Zähne fehlten, war kein Saum. Wenn am Vorderkiefer nur ein Zahn vorhanden war, so bestand nur um diesen herum ein Saum. Die durch Fehlen eines Zahnes bedingten Zahnlücken waren frei von Saum bei sonst vorhandenem Saum. Auch wenn der Saum auſsen sehr ausgebildet war, bestand in den meisten Fällen an dem entsprechenden inneren Zahnfleischrande kein Saum, nur zuweilen war ein schmaler bläulicher Hauch wahrnehmbar.

In dem Falle Nr. 18 war der Bleisaum am unteren äuſseren Schneidezahn unterbrochen, das Zahnfleisch lag dem Zahn fest an. Der entsprechende obere Schneidezahn stand aus der Reihe vor und berührte beim Kieferschluſs nur den oberen Rand des unteren Zahnes und schliff diesen ab.

b) Das Fehlen des Bleisaums.

Die Übersicht zeigt, daſs der Bleisaum bei Zahnlosen und an Zahnlücken fehlte. Eine Zahnpflege hatte bei keinem statt-

gefunden. Der Saum wurde aber auch vermifst bei Kindern und jugendlichen Individuen, deren Zähne sehr gut erhalten waren.

Von den frisch erkrankten 7 Kindern im Alter von 5 bis 13 Jahren hatten 6 keinen Bleisaum und eins nur einen Hauch. Von denen, welche seit 5 Monaten kein Bleibrot zu sich genommen, hatten die Erwachsenen ausgeprägte Säume, ein 13jähriges Kind einen swachen Saum, während 3 Kinder im Alter von 8 bis 15 Jahren einen solchen nicht aufwiesen. Auch unter den 13 Bleikranken, welche nach 12 bis 18 Monaten keinen Bleisaum hatten, befanden sich 3 Kinder im Alter von 5 bis 14 Jahren, bei denen es sich nicht ermitteln läfst, ob sie jemals einen solchen gehabt haben.

Als Erklärung für diese auffällige Tatsache kann dienen, dafs die Kinder durch Erbrechen und Durchfall viel Blei ausgeschieden haben und dementsprechend weniger krank gewesen sind. Man mufs sie aber doch für bleikrank halten, denn manche sind bettlägerig gewesen und haben arg gelitten, und sämtliche haben, wie die Übersicht zeigt, eine Blutschädigung davon getragen. Dafs Erbrechen und Durchfall das Zustandekommen des Bleisaums nicht völlig ausschliefsen, dafür sind Beispiele in der Übersicht vorhanden. War doch auch in dem Falle Zinn [22]) nach dem Einnehmen von 15 g Bleioxyd starkes, wiederholtes Erbrechen eingetreten, und es hatte sich doch ein Bleisaum ausgebildet. Auch ist anzunehmen, dafs die Kinder trotz der Ausscheidungen bei der regelmäfsigen Zufuhr des Bleibrotes noch Blei im Körper hatten, welches zur Bildung des Bleisaums hätte führen müssen.

Das Fehlen des Bleisaums bei Kindern erfordert daher eine andere Erklärung, welche sich aus der Art des Zustandekommens des Bleisaums ergibt.

Im allgemeinen wird angenommen, dafs die Schwarzfärbung des Zahnfleisches durch Schwefelblei entsteht. Das gelöste Blei soll ausgefällt werden durch Schwefelwasserstoff, welches bei schlechter Mundpflege von den in der Umgebung der Zähne und des Zahnfleisches befindlichen Bakterien geliefert wird. (a. a. O. [21])

Schulz a. a. O. nimmt an, dafs das in den Kapillaren des Zahnfleisches befindliche gelöste Blei durch den von aufsen an

dieselben herantretenden Schwefelwasserstoff zu Schwefelblei umgebildet werde, und verweist zum Vergleich auf die Darmschleimhaut, wo das Schwefelblei in mikroskopischen Körnchen um die Kapillaren der Darmzotten herumliegt.

Bei vorhandenem Bleisaum sollen in der Epithel- und Bindegewebsschicht des Zahnfleisches dunkle Körnchen liegen, bestehend aus Schwefelblei (7 u. 8.)

Davidsohn[23]) hat solche Körnchen, welche allgemein als Ablagerung von metallischem Blei beschrieben werden, in den mikroskopischen Schnitten der tiefsten Schicht des geschichteten Plattenepithels des Bleisaums gefunden. Diese waren jedoch in bezug auf mikrochemische Bleireaktion negativ geblieben, dagegen haben sie positiv reagiert auf Farbstoff von roten Blutkörperchen. Hiernach hält es Grawitz[24]) für denkbar, daſs beides, Derivate der roten Blutkörperchen und Bleipartikel, vorkommt.

Ich bin nicht in der Lage, mit Ergebnissen mikrochemischer Untersuchungen aufzuwarten, aber ich habe die Bleisäume von fünf Bleikranken abgeschabt, auch einen lockeren blaugefärbten Zahn extrahiert, und nach Zerstörung der organischen Substanz ergaben die Lösungen beider Proben eine deutliche Bleireaktion. Das beweist zwar nur, daſs Blei im Zahnfleisch und im Zahn vorhanden war.

Bei der Besichtigung der Bleisäume in Negenborn sind mir Zweifel darüber gekommen, ob die Bildung des Bleisaums auf die Ausfällung des in den Kapillaren kreisenden gelösten Bleies zurückzuführen ist und ob nicht in erster Linie eine rein mechanische Ansammlung kleinster Bleiteilchen in den Lücken zwischen Zahn und Zahnfleisch in Frage kommt. Denn nach obiger Annahme läſst sich das Fehlen des Bleisaums bei Zahnlosen und das Auftreten desselben nur dort, wo Zähne sind, nicht erklären. Eine Lücke, ein Riſs im Zahnfleisch der Zahnlosen müſste doch irgendeinmal gegeben sein, in welchen Schwefelwasserstoff eindringen könnte. Hiergegen könnte man einwenden, bei Zahnlosen fehlen die Bedingungen zur Bildung des Schwefelwasserstoffs.

Wie ist es aber dann zu erklären, dafs dort, wo ein Zahn fehlt, bei sonst ausgebildetem Bleisaum, ein solcher am Zahnfleisch nicht entsteht, so dafs der Bleisaum hier wie unterbrochen aussieht, und dafs im Falle 18, bei sonst vorhandenem Bleisaum, derselbe am Zahnfleisch des unteren Schneidezahnes fehlte?

Wenn man daran festhält, dafs der Bleisaum nur dort auftritt, wo Zähne vorhanden sind, so ergibt sich daraus, dafs irgendwelche Beziehungen zwischen Zahn und Zahnfleisch vorhanden sein müssen, von denen das Auftreten des Bleisaums abhängig ist.

Diese ergeben sich aus dem Verhalten des Zahnfleisches zum Zahn selbst.

Wenn man das gegenseitige Verhältnis der Zähne und des Zahnfleisches der Erwachsenen mit dem des Kindes vergleicht, so findet man, ungenügende Zahnpflege vorausgesetzt, folgende Unterschiede:

An den Zähnen des Erwachsenen sind zwischen den Zähnen und dem Zahnfleisch schmierige Beläge, die Zähne sind auch häufig defekt; Bakterien können sich reichlich entwickeln. Die Zähne der Dorfkinder sind frei von Belägen und fast durchweg gesund.

Das Zahnfleisch des Erwachsenen bildet am Anheftungsrande an die Schneidezähne einen leichten Wulst, in die hierdurch gebildete Rinne reicht der Zahnbelag hinein. Hier können Bleiteilchen ablagern und festgehalten werden.

An der Innenseite der Vorderzähne sitzt das Zahnfleisch fester den Zähnen an.

Das Zahnfleisch der Kinder stellt sich am Anheftungsrande als eine zarte dünne Haut dar, hier liegt kein Belag. Am Zahnfleisch des Oberkiefers bleiben die Bleiteilchen naturgemäfs nicht so gut haften wie am Unterkiefer, zudem greifen die oberen Schneidezähne über die unteren und schieben die Bleiteilchen nach unten, der Zahnfleischrinne zu.

Im Falle 18 traf der obere Schneidezahn beim Kauen nur den oberen Rand des unteren tangential. Der Zahnfleischrand war hier scharf, es wurde ihm kein Blei zugeschoben, und es

konnte auch sonst das Blei an dem scharfen Zahnfleischrande nicht haften bleiben.

Wie das Eisen, das Silber und die Holzkohlen in der Rinne des Zahnfleisches sich ablagern und die Schwarzfärbung veranlassen, in ähnlicher Weise werden sich auch die Bleiteilchen dort festsetzen und dort verbleiben, so lange sie nicht entfernt werden, denn bei guter Zahnpflege kann der Bleisaum fehlen. Diese rein mechanische Ablagerung des Bleies ist nach den vorliegenden Beobachtungen die erste Bedingung zur Bildung des Bleisaums, in zweiter Linie kommt die chemische Wirkung, welcher die Bleiteilchen sofort bei ihrer Anlagerung ausgesetzt sind. Das am Zahnfleischrande lagernde Blei reizt zuerst mechanisch und — zum Teil im Speichel gelöst — auch chemisch das Zahnfleisch. Die Folge davon ist Rötung, Wülstung, Epithelverlust, Geschwürsbildung. Das bereits vom Speichel und nunmehr von der Geschwürsfläche selbst gelöste Blei kann durch Hinzutritt des von den Bakterien des Zahnbelags gebildeten Schwefelwasserstoffs ausgefällt werden.

Wenn man von diesen Erwägungen ausgeht, dann findet das Vorhandensein und das Fehlen des Bleisaums eine zwanglose Erklärung:

Der Bleisaum ist bei erhaltenen Vorderzähnen regelmäſsig mehr am Unterkiefer als am Oberkiefer ausgebildet, weil oben die Bleiteilchen nicht so lange haften bleiben und weil die oberen Schneidezähne die Bleiteilchen den unteren zuschieben.

An den Mahlzähnen ist er seltener, weil ein Übereinandergreifen derselben nicht stattfindet. An der Innenseite ist der Bleisaum deshalb seltener, und, wenn vorhanden, weniger als auſsen ausgeprägt, weil oben sowohl wie unten die Bleiteilchen von der Zunge entfernt werden.

Am zahnlosen Kiefer ist das Zahnfleisch hart und glatt, hier haftet kein Blei, und die Zunge entfernt etwa liegengebliebene Bleiteilchen.

Bei den bleikranken Kindern und jugendlichen Individuen kam der Bleisaum deshalb so häufig nicht zustande, weil der Zahnfleischrand den Zähnen fest anliegt, und weil selbst bei un-

genügender Zahnpflege Zahnbeläge überhaupt nicht oder nur im geringen Maſse vorkommen.

Auf einen gleichen Vorgang kann das Auftreten und Fehlen des Bleisaums bei solchen Bleivergiftungen zurückgeführt werden, welche nicht durch bleihaltige Nahrungsmittel, sondern auf gewerblichem Gebiete, auch zufällig, durch Bleikämme, durch bleihaltigen Schnupftabak, durch im Körper steckende Bleikugeln usw. entstanden sind.

Das überall in den Gewebssäften, so auch im Speichel gelöste Blei wird im Munde durch Produkte der Eiweiſsfäulnis ausgefällt und in der Zahnfleischrinne abgelagert.

Was die lösende Kraft des Speichels betrifft, so hält Fischer[25]) dieselbe für sehr gering. (Blei, welches acht Tage lang bei Luftzutritt mit Speichel in Berührung kam, hatte keinen nachweisbaren Verlust.)

Andere halten den Speichel für ein sehr gutes Lösungsmittel (a. a. O.)[11]). Fletscher, Pouchet, Binel u. a. haben in demselben Blei nachgewiesen.

Daſs aber Blei von den Gewebssäften gelöst wird und in den Kreislauf kommt, das beweisen die Bleivergiftungen, welche nach Schuſsverletzungen von im Knochen bzw. Knochenmark und in der Muskulatur sitzen gebliebenen Bleikugeln und Schrotkörnern hervorgebracht sind.[26])

III. Die übrigen nach Aufhören der Bleizufuhr noch vorhandenen Störungen und die Diagnose der Bleivergiftung bei Fehlen der beiden Hauptsymptome.

An weiteren Störungen wurden nachgewiesen:

1. Vor allem die Blutschädigung.

Nimmt man nach Sahli als normalen Befund einen Hämoglobingehalt von 85 bis 90% bei Männern und 80% bei Frauen an, so war hier festzustellen, daſs in bezug auf das Geschlecht und Alter ein Unterschied nicht bestand, daſs aber der Hämoglobingehalt bei sämtlichen Bleikranken zum Teil wesentlich

herabgesetzt war. Im allgemeinen schwankte derselbe zwischen 48 und 65 % und erreichte nur in 5 Fällen die Höhe von 70 %.

Da nach Lewin[27]) das Bleigift durch die Alkalien oder Chloralkalien des mütterlichen Blutes in die Frucht gelangt, habe ich das Blut von Kindern, deren Mütter zurzeit ihrer Geburt bleikrank waren, sowie auch das der Mütter auf Hämoglobingehalt und auf das Vorkommen basophil gekörnter roter Blutkörperchen, letzteres in mit Azur II Giemsa gefärbten Blutausstrichen, untersucht.

Das Ergebnis ist folgendes:

Fall 11. Die Mutter Ende September 1906 bleikrank, der Vater zur Zeit der Zeugung nicht. Am 24. November 1906 Geburt von Zwillingen. Am 11. März 1908 bestand bei der Mutter noch Bleisaum, Kinder blaſs, rhachitisch. Hämoglobingehalt des Blutes der Mutter 55 %, der Kinder je 70 %.

Fall 17. Vater gesund zur Zeit der Zeugung. Mutter bleikrank Januar und Februar 1907. Geburt am 2. März 1907. Am 3. April 1908 noch starker Bleisaum. Hämoglobingehalt des Blutes der Mutter und des Kindes 55 %.

Fall 56. Mutter vom September 1906 bis Dezember 1907 bleikrank. Geburt 6. Dezember 1906. Am 3. April 1908 schwacher Bleisaum. Kind hat gesundes Aussehen. Hämoglobin der Mutter 70 %, des Kindes 65 %.

Sämtliche Kinder sind von ihren Müttern gestillt.

Sowohl in dem Blut der Mütter als auch in dem der Kinder lieſsen sich gekörnte Erythrozyten in vermehrter Anzahl, im Gesichtsfelde 3 bis 4, nachweisen.

2. Menstruationsstörungen wurden in zwei Fällen beobachtet.

Im Falle 22 bestand 4 Monate lang Ammenorrhöe, im Falle 23 profuse Menorrhagien und Nasenbluten.

3. Aborte und Frühgeburten infolge von Bleivergiftung konnten nicht ermittelt werden.

4. Erkrankungen der peripheren Nerven.

Strecklähmungen des III. und IV. Fingers in 4 Fällen, und zwar, 3 mal bei Männern, darunter eine an beiden Händen, und eine bei einer Frau.

Bei sämtlichen bestanden Atrophien der musc. inteross. Ferner Peroneallähmung, 1 Fall, Intercostalneuralgien, 2 Fälle, Supraorbital- und Occipitalneuralgien, in nicht bestimmbarer Anzahl, und Ischias, ein Fall.

5. Daneben bestanden unbestimmte Kopfschmerzen, gichtische Beschwerden, Muskelschmerzen, Schwindel, Magenschmerzen und allgemeine Schwäche. Letztere bei sämtlichen Erwachsenen. Im Urin wurden bemerkenswerte Veränderungen nicht gefunden. Die Untersuchung auf Bleigehalt war negativ. Es waren nur Mengen von je 100 g untersucht.

Icterus, Parästhesien, Anästhesien, epileptische Anfälle, Lähmung der Kehlkopfmuskulatur (Nothnagel) kamen nicht zur Beobachtung.

Am 21. Juni wurde festgestellt:

20 Monate nach Aufhören der Bleizufuhr bestand bei zwei Knaben, Nr. 12 und 13, noch eine Blutschädigung. Der Hämoglobingehalt betrug 55 bzw. 60%.

7 Monate nach Aufhören der Bleizufuhr war die Strecklähmung bei einer Frau gebessert, bei den Männern bestand dieselbe im gleichen Umfange fort.

20 Monate hinterher und 3 Monate nach Verschwinden des Bleisaums wurde noch über allgemeine Schwäche und Magendruck geklagt.

Nach den Erfahrungen, welche auf gewerblichem Gebiete vorliegen [27]), sollte man annehmen, daſs infolge der gehäuften Bleivergiftungen in Negenborn, die Zahl der Geburten eine sehr geringe und die Sterblichkeit der Kinder eine sehr groſse sein müsse. Allein nachfolgende vom Standesamte in Negenborn mir überlassene Übersicht, welche die Zahl der Geburten, der Todesfälle im allgemeinen und die Todesfälle der Kinder besonders angibt, erfüllt diese Voraussetzung nicht.

	Zahl der Geburten	der sämtlichen Todesfälle	der Todesfälle der Kinder
1900	41	33	15
1901	42	28	18
1902	50	30	10
1903	36	22	8
1904	40	16	12
1905	38	29	17
1906	36	23	19
1907	34	18	4

darunter 2 Totgeburten.

Zu bemerken ist, daſs die zwei Totgeburten nicht auf Bleikrankheit der Eltern bezw. des Vaters oder der Mutter zu beziehen sind.

Nach der Übersicht ist die Durchschnittszahl der Geburten $39\frac{5}{8}$, der Todesfälle der Kinder $12\frac{7}{8}$.

Im Jahre 1907 blieb die Zahl der Geburten um $5\frac{5}{8}$ hinter dem Durchschnitt zurück, und die 4 bzw. 6 Todesfälle der Kinder bedeuten gegenüber der Durchschnittszahl von $12\frac{7}{8}$ eine auffallend geringe Sterblichkeit.

Auf Grund dieser Statistik müſste also das Bleijahr 1907 in Negenborn in bezug auf die Sterblichkeit der Kinder ein bevorzugtes gewesen sein.

Die Diagnose der Bleivergiftung ist bei Vorhandensein der beiden Hauptsymptome gegeben. Schwierigkeiten können entstehen, wenn dieselben fehlen. Diese Fälle betreffen Kinder, welche als einzige Erscheinungen der Bleikrankheit Gastroenteritis und Anämie darbieten können. Hier kann bei Fehlen anderer Anhaltspunkte die Diagnose sich nur auf die Blutuntersuchung stützen. In solchen zweifelhaften Fällen würde der Befund der zuerst von S. Askanazy in Königsberg 1893 nachgewiesenen und von Grawitz[28]) und seinen Mitarbeitern Hamel 1899[29]) und Büsing 1904[30]) in gewisser Beziehung — bei Ausschluſs von Malaria, Krebskachexie, perniziöser Anämie, Darmfäulnis, Sepsis und Intermittens — als charakteristisch für chronische Bleivergiftung gedeuteten basophilen Körnung der roten Blutkörperchen einen Anhalt für bestehende Bleivergiftung dann darbieten, wenn die genannten Gebilde in vermehrter Anzahl vorkommen.

Da jedoch, abgesehen von den obigen Ausnahmen, die »basophil gekörnten Blutkörperchen selbst im Blute anscheinend Gesunder vorkommen und erst recht bei anämischen Zuständen irgendwelchen Ursprungs«[31]), so legt P. Schmidt »erst einer bestimmten Menge solcher Gebilde einen diagnostischen Wert bei«. Durch vergleichende Untersuchungen der Blutproben von 546 Bleiarbeitern mit den Blutproben von 110 Personen aus anderen Betrieben kommt derselbe zu dem Schluſs, »daſs der

Befund von über 100 basophil gekörnten roten Blutkörperchen in der Million eine äufserst wertvolle Stütze für die Diagnose der Bleivergiftung ist«.

Auf beruflichem Gebiete ist das hierdurch möglich gewordene frühzeitige Erkennen der durch Blei hervorgebrachten Blutveränderungen deshalb segensreich, weil die Betroffenen möglichst früh den Gefahren entzogen werden können; bei Vergiftungen durch bleihaltige Nahrungsmittel gewinnt diese Blutuntersuchung dadurch an Wert, dafs Bleivergiftungen vorkommen können, welche als einzige Symptome Magendarmkatarrhe und Anämien darbieten, so besonders bei Kindern.

In solchen, sonst nicht aufzuklärenden Fällen würde der Blutuntersuchung die Entscheidung zufallen.

In der Einleitung wurde auf die gegen die Bleivergiftungen erlassenen gesetzlichen Bestimmungen hingewiesen. Das Reichsgesetz vom 25. Juni 1887 untersagt das Ausfüllen der Mühlsteine mit Blei.

In Negenborn sind die Bleivergiftungen dadurch entstanden, dafs dieses Gesetz von dem Müller unbeachtet blieb. Die Gefährlichkeit des Bleies ist nicht genügend allgemein bekannt, und die Versuchung, Blei als Füllmaterial beim Mühlstein zu verwenden, liegt nahe, denn eine Bleifüllung macht den Mühlstein dauerhafter als eine Füllung aus anderem Material. Dazu kommt, dafs, wenn der Mühlstein nicht zufällig hochgezogen ist, etwaige Bleifüllungen nicht erkennbar sind. Die Möglichkeit, dafs ein derartiger verhängnisvoller Verstofs gegen das Gesetz sich wiederholt, ist demnach nicht ganz auszuschliefsen. Um diese aber noch mehr einzuschränken, ist eine alljährliche polizeiliche Untersuchung der Mühlsteine auf etwaige Bleifüllungen zu empfehlen.

Als nicht unbedenklich ist auch die durch das Gesetz nicht verbotene, in diesem Falle nachgewiesene Ausfüllung der sog. Haue des Mühlsteins mit Blei anzusehen. In dieser Beziehung schliefse ich mich den Ausführungen des Dr. H. Weber a. a. O. über diesen Gegenstand an, nach welchen ein gesetzliches Verbot, die Haue mit Blei auszufüllen, wünschenswert erscheint.

Literatur.

1. H. Weber, Vierteljahresschr. f. ger. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen 1904, III. Folge. 27. Bd., 1. H., S. 116, 119.
2. Lion, Virchow-Hirsch 1866, Bd. I, S. 412.
3. C. Binz, Vorles. über Pharmakologie 1891.
4. H. Straufs, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 34, 1894, S. 779.
5. Lochmann, Ref. in Schmidts Jahrb. 1877, S. 176 u. 222.
6. Emil Fischer, Inauguraldiss. 1898.
7. Nothnagel, Spez. Pathologie u. Therapie, S. 203.
8. Lewin, Toxikologie 1897, S. 133.
9. Panieński, Vierteljahresschr. f. ger. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen 1890, 53. Bd., S. 321.
10. Pfeiffer u. Proscauer, Enzyklopädie der Hygiene 1905.
11. Elsässer, Vierteljahresschr. f. ger. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen, III. Folge, 25. Bd., 1. H., 1903, S. 141, 151.
12. H. Schulz, Sonderabdruck der deutschen Medizinalzeitung, H. 37.
13. M. Wolf, Inauguraldiss. 1890, Berlin.
14. Wegener, gesundheitspolizeiliche Mafsregeln gegen Bleivergiftung.
15. Helwes, Vierteljahresschr. f. ger. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen, 31. Bd., II. H., S. 421.
16. Lesser, Vierteljahresschr. f. ger. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen, 16. Bd., II. H., Jahrg. 1898, S. 95.
17. Harnack, Deutsch. med. Wochenschr. 1897, S. 8.
18. O. Israel, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 26, S. 575.
19. Kunkel, Handb. der Toxikologie, Jena 1899, S. 200.
20. Oliver Th., Lead poisoning ih its acute and chronic forms, Edinburg and London 1891.
21. Schulz, Greifswald, Deutsch. mediz. Zeitung, H. 37.
22. Zinn, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 50, S. 1093.
23. Davidsohn, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 1430.
24. Grawitz, Vorschläge zur persönlichen Prophylaxe gegen Bleivergiftungen, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 1430.
25. Fischer, Königl. Wissenschaftl. Deputation für das Medizinalwesen, Vierteljahresschr. f. ger. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen 1898, 15. Bd., 2. Heft, S. 129.
26. Braatz, Königsberg, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1907, S. 227 I.
27. Lewin, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 1071.
28. Grawitz, Deutsche mediz. Wochenschr. 1899, Nr. 44.
29. Hamel, Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 67, 1900.
30. Büsing, Inauguraldissertation, Rostock 1904.
31. P. Schmidt, Aus dem hygienischen Institut der Universität Leipzig, München 1907, Archiv für Hygiene, 63. Bd., I. H.

Untersuchungen über den Tuberkelbazillengehalt des Blutes, des Fleisches und der Lymphdrüsen tuberkulöser Schlachttiere.

Von

Obertierarzt J. Bongert,
Leiter des bakteriologischen Laboratoriums.

(Aus dem Bakteriologischen Laboratorium des städt. Schlachthofes zu Berlin.)

Einleitung.

Nachdem die Mehrzahl der Autoren auf Grund der in den letzten Jahren im grofsen Mafsstabe ausgeführten Tuberkuloseforschungen, welche durch die Aufsehen erregende These R. Kochs von der Artverschiedenheit der Menschen- und Rindertuberkulose veranlafst worden sind, sich für die Identität der beim Menschen und Rinde auftretenden Tuberkuloseformen und ihrer Erreger entschieden hat und auch von der Kochschen Schule die Übertragbarkeit der Tuberkulose vom Rinde auf den Menschen anerkannt worden ist, beansprucht die Frage, inwieweit das Fleisch unserer schlachtbaren Haustiere bei Ergriffensein von Tuberkulose T. B.[1]) enthalten kann und als infektionsfähig zu betrachten ist, erhöhtes Interesse. Diese Frage, welche bei der starken Verbreitung der Rindertuberkulose sowohl in hygienischer wie in volkswirtschaftlicher Hinsicht von der gröfsten Bedeutung ist, kann trotz der zahlreichen experimentellen Untersuchungen, die von einer Reihe ausgezeichneter Forscher angestellt worden sind, als vollkommen gelöst nicht gelten. Auf die umfangreiche Literatur näher einzugehen, die über den T. B.-

1) T. B. = Tuberkelbazillen.

Gehalt und die Gesundheitschädlichkeit des Fleisches tuberkulöser Tiere vorliegt, verbietet sich von selbst und ist auch wegen der widersprechenden Untersuchungsergebnisse nicht erforderlich. Ich verweise in dieser Beziehung auf die eingehende kritische Arbeit von Reifsmann[1]), die den Stand unserer Kenntnisse und Anschauungen von der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches tuberkulöser Tiere bis zum Jahre 1896 wiedergibt, welcher noch jetzt der Hauptsache nach als mafsgebend anzusehen ist. Es kann sich für mich, bevor ich auf meine eigenen Untersuchungen eingehe, nur darum handeln, einen allgemeinen Überblick über die zahlreichen einschlägigen Untersuchungen zu geben und aus diesen die für die Praxis sich ergebenden Schlufsfolgerungen zu ziehen.

Geschichtliche Entwicklung der Beurteilungslehre des Fleisches tuberkulöser Tiere.

Im Jahre 1865 erklärte Villemin auf Grund seiner bahnbrechenden Übertragungsversuche die Tuberkulose für eine spezifische, vom Menschen auf die Tiere und von Tier zu Tier übertragbare Infektionskrankheit. Die zahlreichen Impf- und Fütterungsversuche, die zum Zwecke der Nachprüfung der Villeminschen Lehre zur Ausführung gelangten, hatten zunächst den Zweck, die Identität der Tuberkulose des Menschen und der Tiere und die allgemeine Übertragbarkeit der verschiedenen Tuberkuloseformen zu beweisen. Und als man erkannt hatte, dafs man durch Verimpfung und Verfütterung tuberkulöser Organteile und Produkte von Menschen, von Rindern oder Schweinen bei anderen Tieren Tuberkulose erzeugen kann, zog man gleichzeitig aus diesen Versuchsergebnissen die Konsequenzen für die Nahrungsmittelhygiene und suchte die wirtschaftlich und hygienisch gleich wichtige Frage zu lösen, ob auch durch den Genufs von Milch

1) Reifsmann, Der jetzige Stand unserer Kenntnisse und Anschauungen von der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches tuberk. Tiere. Hygienische Rundschau 1896, Nr. 18.

2) Villemin, Causes et nature de la tuberculose. Bull. de l'Acad. de méd., t. XXXII, 1866, p. 152.

und Fleisch tuberkulöser Tiere die Tuberkulose auf den Menschen übertragen werden kann.

Die zur Entscheidung der Frage der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches tuberkulöser Tiere auszuführenden Fütterungsversuche stellte man mit dem Fleische hochgradig tuberkulöser Tiere an, und zwar aus dem naheliegenden Grunde, um überhaupt zunächst hierüber eine Gewifsheit zu erlangen. Es kann daher nicht auffallend erscheinen, dafs man infolge der verhältnismäfsig zahlreichen positiven Versuchsergebnisse zu Anfang in der Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere zu weit ging, generell dasselbe für unbedingt infektiös erklärte und den Ausschlufs solchen Fleisches von der Verwendung als menschliches Nahrungsmittel forderte. Man stützte sich hierbei hauptsächlich auf die Fütterungsversuche von Gerlach[1]) mit dem Fleisch hochgradig tuberkulöser Tiere bei Schweinen, die fast sämtlich tuberkulös wurden, und zwar aller Wahrscheinlichkeit nach deshalb, weil das Fütterungsmaterial, wie auch Reifsmann (a. a. O. S. 12) annimmt, aus Fleisch mit Einschlufs tuberkulöser Fleischlymphdrüsen bestanden hat. Diese Annahme ist um so mehr berechtigt, als es Gerlach darauf ankam, zu prüfen, ob das Fleisch des Konsums — wozu bekanntlich aufser der quergestreiften Muskulatur das diese durchsetzende Bindegewebe und Fettgewebe mit den Blut- und Lymphgefäfsen sowie die von ihr eingeschlossenen Lymphdrüsen und Knochen gehören — bei Verfütterung infektiös wirken kann. Auch der Vorwurf der äufseren Verunreinigung mit tuberkulösem Virus, der gegen die Beweiskraft der Gerlachschen Versuche gemacht worden ist, ist an sich zutreffend, kann aber den Wert derselben nicht herabsetzen, wie auch Reifsmann mit Recht hervorhebt, da beim Ausschlachten tuberkulöser Viehstücke mit einer oberflächlichen Verunreinigung und Infektion des Fleisches mit tuberkulösem Material durch die Schlächtergeräte fast stets zu rechnen ist. Diese Infektionsmöglichkeit fernzuhalten und, wo sie gegeben und auch nicht zu

1) Gerlach, Jahresber. der Tierarzneischule zu Hannover 1870—73. Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde 1875.

vermeiden ist, bei der Begutachtung in Betracht zu ziehen, ist eine wichtige Aufgabe der praktischen Fleischbeschau, die aber noch nicht die allgemeine Beachtung findet, die als selbstverständlich gelten sollte.

Gerlach hielt auf Grund seiner Fütterungsversuche das Fleisch tuberkulöser Tiere für unbedingt infektiös, wenn auch in geringerem Grade als die eigentlichen Tuberkelmassen. Je nach dem Grade der Tuberkulose soll das Fleisch mehr oder weniger tuberkulöses Virus enthalten. Mit Rücksicht auf die in das landwirtschaftliche und volkswirtschaftliche Interesse tief einschneidende Wirkung eines allgemeines Verbotes der Verwendung des Fleisches tuberkulöser Tiere als menschliches Nahrungsmittel liefs Gerlach diese Forderung sehr bald fallen und trat der Frage näher, ob das Fleisch tuberkulöser Tiere schon in der ersten Entwicklung der Tuberkulose als gesundheitsschädlich und deshalb als ungeniefsbar zu betrachten sei oder erst, nachdem der tuberkulöse Prozefs eine gewisse Ausdehnung erlangt und sich im Körper weiter ausgebreitet habe. Im Hinblick auf die begrenzte Entwicklung und das erfahrungsgemäfse langsame Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses entschied sich Gerlach für das letztere und bezeichnete als entscheidend für die Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Tiere den Beginn der Abzehrung. Es soll der Rückgang der Ernährung ohne diätetische Ursache als Zeichen dafür anzusehen sein, dafs die Tuberkulose konstitutionell geworden sei. Da die Abzehrung aber erst erkennbar ist, wenn sie einen gewissen Grad erreicht hat, so kann das Fleisch nach Ansicht Gerlachs schon gesundheitsschädliche Eigenschaften besitzen, wenn sich die Tiere noch nicht in einem abgemagerten Zustande befinden. Es sei erwähnt, dafs später der internationale Veterinärkongrefs in Brüssel 1883 und die Tuberkulosekongresse zu Paris im Jahre 1888 und 1891 für den gänzlichen Ausschlufs des Fleisches sämtlicher tuberkulöser Tiere stimmten — eine Forderung, die als wissenschaftlich völlig unbegründet später eine einstimmige Abweisung erfuhr.

Nach Gerlach ist das Fleisch tuberkulöser Schlachttiere als schädlich zu betrachten:

1. »Wenn die Lymphdrüsen im Bereiche der tuberkulös erkrankten Organe ebenfalls tuberkulös und so der Ausgang einer immer weiteren Infektion geworden sind. Die erste Verbreitung erfolgt in den Lymphbahnen; solange also die nächsten Lymphdrüsen noch nicht infiziert und tuberkulös degeneriert sind, solange hat auch keine Verbreitung stattgefunden. Bei Miterkrankung verschiedener Lymphdrüsen ist das ganze Lymphsystem suspekt;
2. wenn schon käsiger Zerfall stattgefunden hat, wenn namentlich schon käsige Herde in den Lungen liegen. Je mehr käsige Tuberkelherde, desto schädlicher scheint das Fleisch zu sein;
3. wenn schon eine weitere Verbreitung der Tuberkeln im Körper stattgefunden hat und
4. wenn bereits Abzehrung eingetreten ist.«

Eines von diesen Merkmalen im ausgebildeten Grade genüge, das Fleisch von tuberkulösen Tieren als ungeniefsbar zu erklären.

Auf dem II. nationalen Kongrefs der französischen Veterinäre in Paris 1885 wurde auf den Vorschlag von Arloing[1] ein ähnlicher Standpunkt in der Beurteilung tuberkulöser Schlachttiere angenommen:

»Il doit être interdit de livrer à la consommation des viandes, même de belle apparence, provenant d'animaux atteints de tuberculose, toutes les fois que les lésions tuberculeuses d'un viscère ou d'un séreuse ont de la tendance à se généraliser, cést-à-dire ont franchi les ganglions afférents à ces organes.

Dans les cas où les viandes pourront être livrées à la consommation, les organes tuberculeux et les ganglions voisins seront détruits.«

Man hat mit einer gewissen Berechtigung Gerlach den Vorwurf gemacht, dafs seine zur Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Tiere aufgestellten Grundsätze zu strenge wären, über das Mafs des unbedingt Notwendigen hinausgingen und zur Beschlagnahme bestgenährter Schlachttiere führten, die mit rein lokaler, d. i. vollkommen bedeutungsloser, Tuberkulose behaftet seien.

1) Congrès pour l'étude de la tuberculose 1889, p. 51.

Die Gegner der Gerlachschen Grundsätze führten namentlich an, daſs bis dahin noch nicht ein einziger unzweifelhafter Fall der Übertragung der Tuberkulose auf den Menschen infolge des Genusses von Fleisch tuberkulöser Tiere konstatiert worden sei, während anderseits zahlreiche authentische Mitteilungen vorlägen, denen zufolge Fleisch und auch Milch tuberkulöser Kühe jahrelang ohne bemerkbaren Nachteil von ganzen Familien genossen worden sei [(Göring[1]), Bollinger und Bauwerker[2])]. Demgegenüber stellte sich eine Reihe von Autoren, so z. B. Toussaint[3]), Chauveau[4]), Semmer[5]), Klebs[6]), Zürn[7]), Rivolta und Perroncito[8]) u. a., teils entschieden auf die Seite Gerlachs, teils nahmen sie einen vermittelnden Standpunkt ein. So hält Orth[9]) die Übertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen durch Fleisch- und Milchgenuſs für nicht unwahrscheinlich. Selbst Virchow[10]), welcher wegen der Verschiedenheit im äuſseren Auftreten der Menschen- und Rindertuberkulose die Artverschiedenheit derselben betont hat und dieses auch durch die Bezeichnung »Perlsucht« mit Unrecht zum Ausdruck brachte, die nur eine häufige Erscheinungsform der Tuberkulose beim Rinde bedeutet, aber auch beim Menschen und bei den übrigen Tieren beobachtet wird, muſste auf Grund von Fütterungsversuchen, die unter seiner Mitwirkung von Schütz ausgeführt wurden, wenigstens so viel zugeben, daſs man nach Fütterung mit Fleisch »perlsüchtiger« Rinder eine gröſsere Anzahl tuberkulöser Tiere gehabt hätte, als wenn man die gewöhnlichen Erfahrungen und die Befunde bei den Kontrolltieren berücksichtigt hätte. Ebenso seien die durch Fütterung mit Milch gewonnenen Erfahrungen

---

1) Göring, Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. IV u. VI.
2) Bollinger u. Bauwerker, Handbuch der Fleischbeschau von Ostertag, 4. Aufl., S. 661.
3) Toussaint, Compt. rend. 1881.
4) Chauveau, Journal de méd. vét. 1869, t. 25.
5) Semmer, Virchows Archiv, Bd. 83.
6) Klebs, Arch. f. exper. Pathol. 1873, Bd. 1. Virch. Arch. 1868, Bd. 44.
7) Zürn, Zoopathologie u. zoophys. Untersuch. 1872.
8) Rivolta u. Perroncito, Rep. d. Tierheilkunde von Hering, Bd. 31.
9) Orth, Virchows Archiv, Bd. 76, S. 242.
10) R. Virchow, Archiv f. Tierheilkunde 1880, S. 352.

nicht imstande, die Milch »perlsüchtiger« Rinder zu exkulpieren. Wenn er auch nicht in der Lage wäre, auf Grund der gewonnenen Erfahrungen ein allgemeines Verbot des Fleisches »perlsüchtiger« Tiere gerechtfertigt zu finden, weil die eigentliche Muskelsubstanz durchaus frei von Perlknoten zu sein pflege, so scheine es ihm doch motiviert, den Genufs des Fleisches von solchen Teilen zu verbieten, an denen sich perlsüchtige Neubildungen vorfänden. Ob das Fleisch an solchen Stellen, wo gar keine Veränderungen perlsüchtiger Natur sich finden, auch schädlich sei, dafür fehlten, wie Virchow damals mit Recht behaupten konnte, strikte Beweise. Alle Autoren waren und sind sich aber darin einig, dafs sämtliche mit Tuberkulose behaftete Organe als gesundheitsschädliche Nahrungsmittel vom Konsume auszuschliefsen sind, auch dann, wenn nur in den zugehörigen Organlymphdrüsen tuberkulöse Veränderungen festgestellt werden.

In dem wissenschaftlichen Streit, den die von Gerlach zur Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Tiere aufgestellten Grundsätze hervorriefen, war durch diese von vornherein die Richtung gegeben. Es handelte sich um die Frage, von welchem Zeitpunkt an ist das Fleisch tuberkulöser Tiere als infiziert zu betrachten? Diese Frage ist auch jetzt noch aktuell.

Wie weit die Ansichten über die Infektionsgefahr des Fleisches tuberkulöser Tiere damals in der Zeit vor Entdeckung des Tuberkelbazillus durch R. Koch (im Jahre 1883) auseinander gingen, beweisen wohl am besten die einander gegenüberstehenden Resolutionen des Deutschen Veterinärrates und der Deutschen Gesellschaft für öffentliche Gesundheitspflege im Jahre 1875. Ersterer erklärte, dafs die über die behauptete Übertragbarkeit der Tuberkulose des Rindes auf den Menschen vorliegenden Erfahrungen nicht ausreichend sind, die Annahme einer Ansteckungsgefahr für den Menschen und aus diesem Grunde das Verbot des Verkaufes von Fleisch und Milch der betreffenden Tiere zu rechtfertigen. Demgegenüber sprach sich die Deutsche Gesellschaft für Gesundheitspflege dahin aus, dafs die Resultate der Impf- und Fütterungsversuche mit Fleisch und Milch tuber-

kulöser Rinder die Annahme einer Infektionsgefahr für den Menschen rechtfertigen.

Eine Reihe von Jahren nach dem Befremden erregenden Beschlufs des Deutschen Veterinärrates vertrat Siedamgrotzki[1]) noch die Ansicht, dafs die Fütterungsversuche mit dem Fleisch tuberkulöser Tiere kein Resultat ergeben hätten, durch welches die Behauptung, es könne durch den Genufs des Fleisches tuberkulöser Rinder die Tuberkulose auf den Menschen übertragen werden, eine positive Stütze erhalten hätte. Demgegenüber erklärte Johne[2]) das Fleisch tuberkulöser Tiere für unbedingt infektiös, obwohl in geringerem Grade als die eigentlichen Tuberkelmassen. Er geht aber in der praktischen Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Tiere nicht so weit wie Gerlach. Der Zeitpunkt, von dem ab das Fleisch tuberkulöser Tiere als infiziert zu betrachten sei, liege nicht, wie Gerlach annimmt, schon in der Erkrankung und Verkäsung der Lymphdrüsen der benachbarten Organe, sondern für Johne ist mafsgebend die Generalisation der Tuberkulose, d. h., wenn aufser den primär erkrankten Organen noch andere, mit diesen nicht in direktem Zusammenhang stehende, sondern nur auf dem Wege des grofsen Blutkreislaufes zu erreichende Organe ebenfalls erkranken und tuberkulös sind. Der Nachweis der Generalisation bildet nach Johne den positiven Beweis dafür, »dafs das tuberkulöse Virus in den grofsen Kreislauf gelangt ist und das Fleisch infiziert hat. Erst von diesem Zeitpunkt ab sind wir daher berechtigt und verpflichtet, das betreffende Schlachtstück unbedingt vom Konsum auszuschliefsen.« Fehlt die Generalisation, d. h. tritt kein Virus in den Blutstrom ein, so kann auch das Fleisch keinen solchen enthalten.

Johne hat dadurch, dafs er den von Weigert in die pathologische Anatomie eingeführten Begriff der Generalisation der sanitätspolizeilichen Beurteilung tuberkulöser Schlachttiere zugrunde legte, einen entscheidenden Einflufs auf die weitere Entwicklung der Frage der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches

1) Siedamgrotzki, Archiv f. Tierheilkunde, Bd. VIII, 1882.
2) Johne, Geschichte der Tuberkulose 1883, S. 60 u. f.

tuberkulöser Tiere ausgeübt. Der Begriff der Generalisation erscheint im ersten Augenblick sehr einleuchtend, aber als ein so klarer Begriff, wie ihn Ostertag[1]) hingestellt hat, kann er bei unserer heutigen Kenntnis von der Entstehung und Verbreitung der Tuberkulose im Körper nicht mehr gelten. Es wird später ausgeführt werden, daſs der »zum Schlagwort« in der Fleischbeschau gewordene Begriff der Generalisation der Tuberkulose in seiner bisherigen praktischen Anwendung als folgerichtig nicht anzusehen ist, und es kann daher nicht wunderbar erscheinen, daſs er zu widersinnigen Verfügungen und Erlassen die Ursache war und einen Wirrwarr von Ansichten über die Genieſsbarkeit des Fleisches tuberkulöser Tiere veranlaſste.

Gewiſs bedeuteten die von Johne für die Praxis der Fleischbeschau aufgestellten Direktiven einen groſsen Fortschritt gegenüber den strengen Beurteilungsregeln Gerlachs. Aber auch der Johnesche Beurteilungsgrundsatz: »Bei reiner lokaler Tuberkulose ist das Fleisch unschädlich, bei generalisierter Tuberkulose dahingegen gesundheitsschädlich und unbedingt vom Konsume auszuschlieſsen,« war zu weitgehend und hat ungezählte Verluste an wertvollem, gesundem Fleisch zur Folge gehabt. Daſs Johne[2]) später in den für die Beurteilung der Genieſsbarkeit und Verwendung des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere in Gemeinschaft mit Eber aufgestellten Grundsätzen bei auf die Eingeweide beschränkter, abgelaufener generalisierter Tuberkulose eine Verwendung des Fleisches im gargekochten Zustande zulieſs, hat hieran wenig geändert, da der Erlös des gekochten Fleisches nur $^1/_5$—$^1/_4$ des Rohfleischpreises beträgt (Reiſsmann a. a. O. 45). Schmaltz hat deshalb mit einer gewissen Berechtigung das Sterilisierungs- und Kochverfahren als eine Fleischvernichtung bezeichnet.

Die enormen Verluste an wertvoller Fleischnahrung veranlaſsten nach Entdeckung des T. B. die Wiederaufnahme der Fütterungs- und Impfversuche, um die Frage, von welchem Grade der Tuberkulose ab das Fleisch als infektiös zu betrachten

1) Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau, 4. Aufl., 1902, S. 656.

2) Johne, Enzyklopädie von Koch 1893, Bd. X, S. 426.

ist, der Entscheidung näherzubringen. Die von zahlreichen Autoren in verschiedenen Ländern ausgeführten Untersuchungen haben in derselben Weise, wie die in der Zeit vor Entdeckung des T. B. ausgeführten, widersprechende Resultate ergeben, da das zu den Versuchen benützte Fleisch von verschiedengradig tuberkulösen Tieren stammte und die Mehrzahl der Fütterungs- wie Impfversuche nicht als einwandfrei anzusehen ist, weil sie nicht den Bedingungen entsprechen, die man an Versuche von solcher weittragenden Bedeutung stellen mufs. Auch fehlt bei den meisten Versuchen eine genaue Feststellung der Ausbreitung und der Beschaffenheit des tuberkulösen Prozesses von den Tieren, deren Muskulatur zu den Versuchen verwendet wurde, so dafs die Versuchsergebnisse bei der damaligen Verschiedenartigkeit der Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Tiere nicht zu verwerten sind, jedenfalls einen Vergleich nicht gestatten.

Bei der Mehrzahl der Fütterungs- und namentlich der Impfversuche ist auf die Möglichkeit der äufserlichen Beschmutzung des Fleisches mit tuberkulösem Virus beim Ausschlachten durch die Schlachtgeräte und die Schlächtermesser nicht Rücksicht genommen worden, und man hat unterlassen, eine äufsere Desinfektion der zu den Versuchen benutzten Fleischstücke durch allseitiges, gründliches Abbrennen der Oberfläche vorzunehmen. Dafs mit der Möglichkeit der Oberflächeninfektion des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere mit T. B. stets zu rechnen ist, haben die Untersuchungen von Decker[1]) ergeben, der nachwies, dafs an den Schlachtgeräten und an den Messern der Schlächter und der Fleischbeschauer sehr oft virulente T. B. vorhanden sind. Bezüglich des Milzbrandes hat Verf. in 2 Fällen nachgewiesen, dafs eine Infektion der Körperoberflächen mehrerer Schlachttiere mit Milzbrandbazillen stattgefunden hatte, weil nach dem Schlachten eines an Milzbrand erkrankten Rindes der Schlächter mit denselben Schlachtgeräten ohne vorherige Desinfektion weiter geschlachtet hatte. Mit einer solchen

1) Decker, Über die Verunreinigung des Fleisches gesunder Tiere mit T. B. durch nicht desinfizierte Schlacht- und Untersuchungsinstrumente. Inaug.-Diss., Bern 1900.

Oberflächeninfektion mit T. B. hat man auch beim Ausschlachten eines tuberkulösen Tieres stets zu rechnen, besonders bei vorgeschrittener Tuberkulose mit erweichten Käseherden.

Die äufserliche Infektion mit tuberkulösem Virus macht sich namentlich bei den Impfversuchen mit Fleisch oder Fleischsaft tuberkulöser Tiere, weniger bei den Fütterungsversuchen, als Fehlerquelle geltend, da von der Subkutis oder dem Peritoneum aus wenige T. B. genügen, um Tuberkulose bei kleinen Versuchstieren zu erzeugen, während vom Verdauungstraktus aus millionenfach mehr T. B. zur wirksamen Infektion erforderlich sind. Hierdurch ist es hauptsächlich zu erklären, dafs eine Reihe von Autoren (Nocard[1]), Mac Fadyean[2]), Ostertag[3]) u. a.), die auf die Verunreinigung des Fleisches mit tuberkulösem Material in ihren Versuchsanordnungen Rücksicht nahmen, bei ihren Impfversuchen mit dem Fleischsaft selbst hochgradig (generell) tuberkulöser Tiere in einer grofsen Anzahl von Versuchen fast nur negative Resultate erhielten, während andere Autoren, Peuch[4]), Stubbe[5]), Arloing[6]), in einer kleinen Zahl von Versuchen einen verhältnismäfsig grofsen Prozentsatz von positiven Impfergebnissen zu verzeichnen hatten. So z. B. hat Nocard je 1 ccm Muskelsaft von 21 Kühen, die mit genereller Tuberkulose behaftet und zum gröfsten Teil ganz beschlagnahmt worden waren, intraperitoneal auf Meerschweinchen verimpft; aber nur in einer Versuchsserie wurde eins von vier Meerschweinchen tuberkulös. Kastner[7]) unter Bollingers Leitung, Mac Fadyean[2]), ebenso Perroncito[8]) erhielten in grofsen Versuchsreihen nur

---

1) Nocard, Congrès pour l'étude de la tuberculose 1888, p. 49 etc.

2) Mac Fadyean, The virulence of the blood and muscles in tuberculosis. Journal of comp. Pathology and therapeutics 1892. Vol. V, p. 22.

3) Ostertag, Handbuch der Fleischkunde, 4. Aufl., 1902, S. 660.

4) Peuch, Sur la contagion de la tuberculose par le lait non bouilli et la viande crue. Congrès pour l'étude de la tuberculose 1888, Paris.

5) Stubbe zit. n. Leclainche, Revue de la tuberculose 1894, p. 138.

6) Arloing et Chauveau, Congrès pour l'étude de la tub. 1888, Paris, p. 63.

7) Kastner, Experimentelle Beiträge zur Infektiosität des Fleisches tub. Rinder. Inaug.-Diss. München 1889.

8) Perroncito, Über die Verwertung des Fleisches von tub. Schlachtvieh. Zentralbl. f. Bakter. u. Parasitenkunde 1892, Bd. XI, S. 429.

negative Impfresultate. Ostertag[1]) impfte mit makroskopisch gesund erscheinenden Muskeln, Lymphdrüsen- und Milzstückchen von sechs Rindern, die mit trockenkäsigen Herden in den Gekrösdrüsen, in der Lunge, Leber und in der Milz behaftet waren, 18 Meerschweinchen; keines der Impftiere wurde tuberkulös. Galtier[2]) konstatierte bei der Verimpfung des Fleischsaftes von 15 hochgradig tuberkulösen Rindern in der Menge von 4—12 ccm nur zweimal Tuberkulose der Versuchstiere. Galtier glaubt, daſs die Wahrscheinlichkeit der Infektion der Impftiere mit der Gröſse der Injektionen wächst, da 4 ccm Muskelsaft bei einem Meerschweinchen keine Tuberkulose hervorriefen, während 12 ccm das Impftier tuberkulös machten. Verfasser konnte bei seinen Untersuchungen dieselben Feststellungen machen, die darauf schlieſsen lassen, daſs die Zahl der gelegentlich in der Muskulatur vorkommenden T. B. äuſserst gering ist. Hierdurch erklärt sich auch die weitere Beobachtung Galtiers, der zufolge im Moment des Schlachtens nicht alle Muskeln gleich virulent sind. In einem Falle zeigte sich das Fleisch der Schultermuskulatur bei der Verimpfung infektiös, während die Schenkelmuskulatur ohne Erfolg verimpft worden war und als T. B.-frei gelten konnte.

Bei ihren Fütterungsversuchen mit groſsen Mengen Fleisch hochgradig tuberkulöser Tiere erhielten Nocard, Perroncito, Galtier und Leclainche[3]) stets negative Resultate auch in den Fällen, in denen der Muskelsaft ausgesprochene Tuberkulose bei den Impftieren hervorgerufen hatte. Auch van der Sluys[4]) konnte Ferkel durch massenhafte Fütterung mit Fleisch hochgradig tuberkulöser Tiere nicht tuberkulös machen; er erzielte erst dann einen positiven Erfolg, als er dem zu verfütternden Fleische Knochensplitter zur Erleichterung der Infektion durch künstliche Verletzungen zusetzte.

1) Ostertag, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1892, Bd. II, S. 5.

2) Galtier, Virulence de la viande des animaux tuberculeux. Journ. de méd. vétér. 1891, No. 1. Bericht über den Tub.-Kongreſs 1888 zu Paris, S. 76/77. Rec. de méd. vétér. 1893, No. 8.

3) Leclainche, Revue de la tuberculose 1894.

4) van der Sluys, Versuche über die Schädlichkeit des Fleisches tub. Tiere. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1900, Bd. X, S. 8.

Gegenüber den drei Versuchsserien von Kastner, Nocard und Mac Fadyean (a. a. O.) mit einer Totalsumme von 50 Untersuchungen, die nur in einem Falle ein positives Ergebnis lieferten, hatten Peuch, Arloing und Stubbe in ihren drei Serien mit einer Gesamtsumme von nur 6 Versuchen vier positive Impfresultate. Zu diesen Versuchsserien mit hoher Zahl positiver Ergebnisse sind noch zu zählen die Versuche von Forster[1]), der Kaninchen und Meerschweinchen mit fein gehacktem Fleisch von sieben verschiedengradig tuberkulösen Rindern intraperitoneal impfte und in drei Fällen Impftuberkulose erzeugte.

Alle diese Untersuchungen geben keine Auskunft über die Frage, von welchem Zeitpunkt ab das Fleisch tuberkulöser Tiere als tuberkelbazillenhaltig und somit als gesundheitsschädlich anzusehen ist. Sie haben diesen Zweck, wie bereits erwähnt, nicht erfüllt und widersprechende Resultate ergeben, weil sie von keinem einheitlichen Gesichtspunkt aus ausgeführt worden sind, das zu den Impfversuchen benutzte Fleisch von verschiedengradig tuberkulösen Tieren stammte, und weil vor allen Dingen die Versuchsanordnung in den meisten Fällen nicht völlig einwandfrei war, die Fehlerquelle der äufserlichen Infektion des Fleisches mit tuberkulösem Material nicht ausgeschaltet wurde. Aber dennoch sind diese bei der fehlerhaften Versuchsanordnung erhaltenen positiven Impfresultate nicht wertlos, da sie die wirklichen Verhältnisse wiedergeben und die äufsere Infektion des Fleisches tuberkulöser Tiere als sehr beachtenswert erscheinen lassen.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dafs die Untersuchungen über den T. B.-Gehalt der Milch tuberkulöser Kühe in ähnlicher Weise wie beim Fleisch tuberkulöser Tiere widersprechende Resultate ergeben haben, die ebenfalls durch Fehlerquellen in der Versuchsanordnung ihre Erklärung finden. Als man der Frage der Gesundheitsschädlichkeit der Milch tuberkulöser Kühe nähertrat, auf die bereits Gerlach hingewiesen

1) Forster, Münchener med. Wochenschr. 1890.

hatte, erkannte man sehr bald, daſs bei der starken Verbreitung der Rindertuberkulose ein Ausschluſs sämtlicher tuberkulöser Kühe von der Milchgewinnung in derselben Weise, wie ein generelles Verbot der Verwendung des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere als menschliches Nahrungsmittel, aus wirtschaftlichen Gründen undurchführbar ist. Man trat deshalb ebenfalls der Frage näher, bei welcher Form der Tuberkulose die Milch gesundheitsschädliche Eigenschaften annimmt. Als man nun in dem Tuberkulin ein brauchbares diagnostisches Mittel zur Feststellung latenter, d. h. klinisch nicht nachweisbarer Tuberkulose erkannte, lag es nahe, Untersuchungen darüber anzustellen, ob die lediglich auf Tuberkulin reagierenden Kühe infektiöse, T. B.-haltige Milch liefern. Die widersprechenden Resultate der Untersuchungen über den T. B.-Gehalt der Milch haben in derselben Weise wie die ähnlichen Untersuchungen des Fleisches tuberkulöser Tiere lange, lebhafte Kontroversen zur Folge gehabt, die darauf zurückzuführen sind, daſs einige Autoren aus dem Nachweis von T. B. in der Milch einer Kuh den falschen Rückschluſs machten, daſs die T. B. nun auch unbedingt durch das Euter zur Ausscheidung gelangt sein müſsten. Es wurde nicht berücksichtigt, daſs nicht nur bei Eutertuberkulose, sondern auch bei den anderen offenen Tuberkuloseformen, besonders bei unsauberer Gewinnung der Milch, T. B. in diese gelangen können. Es wurde auch nicht in Betracht gezogen, daſs in verseuchten Milchviehbeständen noch auf vielfache andere Weise T. B. von auſsen in die bereits ermolkene Milch gelangen können. Hierdurch findet auf die einfachste Weise der Nachweis von T. B. in der Milch von ganz gesunden Kühen seine Erklärung, und die auf ein derartiges Versuchsergebnis begründete Ansicht, daſs vollkommen gesunde Kühe T. B. mit der Milch ausscheiden können, ist als paradox zurückzuweisen.

Aber auch die Resultate der Milchuntersuchungen mit nicht einwandfreier Versuchsanordnung sind deshalb keinesfalls wertlos. Sie geben allerdings keinen sicheren Aufschluſs darüber, bei welchen Graden der Tuberkulose die Milch einer bestimmten Kuh gesundheitsschädlich wird, wohl

aber über die Verhältnisse, wie sie in Wirklichkeit liegen: dafs nämlich wie beim Fleisch tuberkulöser Tiere, so auch bei der Milch derselben die äufserliche Infektion mit T. B. von grofser Bedeutung ist und durch Sauberkeit und sachgemäfse Vorsicht vermieden werden kann und soll.

Aus den obigen Untersuchungen über die Infektiosität des Fleisches tuberkulöser Tiere geht hervor, dafs eine solche nur selten gegeben ist und nur bei Meerschweinchen-Impfung in die Erscheinung tritt, die keineswegs gleichbedeutend ist, mit der Möglichkeit einer Infektion vom Verdauungstraktus aus. Wenn man von den positiven Fütterungsversuchen van der Sluys' absieht, so sind, wie Reifsmann (a. a. O.) angibt, alle neueren Fütterungsversuche negativ ausgefallen. In den früheren positiven Fütterungsversuchen ist in keinem Falle die gleichzeitige Verabreichung tuberkulöser Organteile (Lymphdrüsen) oder die Verunreinigung des verfütterten Fleisches mit tuberkulösem Material mit Sicherheit ausgeschlossen (Leclainche a. a. O.). Auch Martin[1]) kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, dafs das Fleisch tuberkulöser Schlachttiere nur durch äufsere Verunreinigung mit den klebrigen, käsigen Tuberkelmassen beim Zerlegen gesundheitsschädlich wird, und dafs die Gefahr der Beschmutzung um so gröfser wird, je weiter vorgeschritten die Tuberkulose ist.

Ähnliche Impfresultate wie mit dem Fleisch oder Fleischsaft erzielte man mit dem Blute tuberkulöser Tiere: Dasselbe zeigte sich bei hochgradiger genereller Tuberkulose in vereinzelten Fällen infektiös [Bang[2]), Hagemann[3])].

Alle diese Untersuchungen über die Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches tuberkulöser Tiere

1) Martin, Bericht der engl. Kommission zur Erforschung des Einflusses tub. Fleisches auf die Gesundheit des Menschen. Ref. Berl. tierärztliche Wochenschr. 1896, Nr. 25.

2) Bang zit. n. Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau, 4. Aufl., 1902, S. 658.

3) Hagemann, Über die Infektiosität des Blutes tub. Rinder. Inaug.-Diss. München 1893.

haben somit im Gegensatz zu der Johneschen Lehre ergeben, dafs nicht nur bei zweifelloser lokaler Tuberkulose das Fleisch unschädlich ist, sondern auch in vielen Fällen trotz voraufgegangener Generalisation ganz unschädlich sein kann.

Entscheidend für die weitere Entwicklung der Frage der Genufstauglichkeit des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere waren die Untersuchungen und Feststellungen von Kastner und von Ostertag. Kastner stellte unter Bollingers Leitung Untersuchungen über die Infektiosität des Fleisches tuberkulöser Tiere an. Mit Rücksicht auf die Bedeutung der Kastnerschen Versuchsresultate erscheint ein näheres Eingehen auf diese Versuche, speziell auf die Versuchsanordnung, geboten.

Kastner[1]) hat zwei Versuchsreihen mit vollkommen entgegengesetztem Ergebnis ausgeführt. Er verwendete in seiner ersten Versuchsreihe Freibankfleisch von verschiedengradig tuberkulösen Rindern, die im guten Nährzustand sich befanden und von denen nur das Fleisch von einem Tiere wegen starker Ausbreitung der Tuberkulose konfisziert und von der Verwendung als menschliches Nahrungsmittel ausgeschlossen worden war. Wie Kastner später hervorhebt, waren die in den Organen, namentlich in den Lungen, vorgefundenen tuberkulösen Herde verkalkt. Aus dem Fleisch, im Gewicht von jedesmal 2 Pfd. und von verschiedenen Körperteilen stammend, bereitete Kastner unter den nötigen Vorsichtsmafsregeln den Fleischsaft. Die Vorsichtsmafsregeln erstreckten sich auf strenge Desinfektion der benutzten Teller, Gläser, Tücher, Messer, Spritzen. An anderer Stelle erwähnt Kastner, »dafs er alle Vorsichtsmafsregeln angewendet habe, die bei derartigen Versuchen, wo das Fleisch durch viele Hände geht und ev. im Schlachthaus durch Berührung mit perlsüchtigen Massen oder im pathologischen Institut postmortal infiziert werden kann, geboten sind«. Ein Abbrennen der Oberflächen der zu den Versuchen benutzten

1) Kastner a. a. O. S. 273. — Ein weiterer Beitrag zur Lehre von der Infektiosität des Fleisches perlsüchtiger Rinder. Münch. med. Wochenschrift 1892, Nr. 20.

Fleischstücke hat er aber nicht vorgenommen. Denn er würde gegebenenfalls dieses zur Ausschaltung der äufserlichen Infektion mit T. B. praktikable Mittel nicht unerwähnt gelassen haben, da der selbstverständlichen Desinfektion der benutzten Geräte ausführlich Erwähnung geschieht. Kastner schnitt das von der Freibank erhaltene Fleisch in sehr dünne Scheiben, wickelte das Ganze in ein leicht befeuchtetes Tuch und legte das so präparierte Fleisch in die Presse, die vor und nach jedesmaligem Gebrauch einer Desinfektion unterzogen wurde. Aus 2 Pfd. Fleisch erhielt Kastner 50 ccm Fleischsaft, von dem er je 3—5 ccm auf ein und auch zwei Meerschweinchen intraperitoneal verimpfte. Sämtliche Meerschweinchen (im ganzen 16), die Kastner mit dem Muskelsaft von zwölf an Tuberkulose verschiedenen Grades erkrankten Rindern impfte, zeigten sich bei der acht Wochen nach der Impfung vorgenommenen Sektion frei von tuberkulösen Erscheinungen. Kastner folgert aus diesem Versuchsergebnis, dafs frisches, gut aussehendes Fleisch tuberkulöser Rinder selbst in ungekochtem Zustande als eine Quelle der Tuberkulose beim Menschen nicht anzusehen sei.

Veranlafst durch die Versuche Steinheils[1]), der bei der Verimpfung des aus den Psoasmuskeln von Phthisikerleichen gewonnenen Muskelsaftes in allen neun Versuchen Tuberkulose bei den Impftieren erzeugte, stellte Kastner eine zweite Versuchsreihe mit dem Fleischsaft von sieben tuberkulösen Rindern an, deren Fleisch — mit einer Ausnahme — wegen hochgradiger tuberkulöser Erkrankung fast sämtlicher Organe konfisziert und zur technischen Verwertung bestimmt worden war. Bei diesen tuberkulösen Rindern waren die in den Lungen und den übrigen Organen befindlichen tuberkulösen Herde nicht in Verkalkung, sondern in ähnlicher Weise wie beim phthisischen Menschen in Verkäsung übergegangen. Von den zwölf mit dem Fleischsaft der sieben tuberkulösen Rinder geimpften Meerschweinchen wurden zehn tuberkulös; die beiden negativen

1) Steinheil, Münchener med. Wochenschr. 1889, Nr. 40 u. 41.

Impfergebnisse lieferten die Tiere, welche mit dem Fleischsaft einer mittelschwer erkrankten tuberkulösen Kuh geimpft worden waren, deren Fleisch, wie oben erwähnt, zum menschlichen Genufs noch zugelassen wurde. In Übereinstimmung mit den Impfresultaten Steinheils erzielte somit Kastner in seiner zweiten Versuchsreihe bei allen schweren Fällen von Tuberkulose, in denen die Herde das Bild des käsigen Zerfalles zeigten, nur positive Impfresultate. Man geht jedoch nicht fehl in der Annahme, dafs bei der gemeinsamen oben erwähnten Versuchsanordnung die ausschliefslich positiven Impfergebnisse von Kastner und Steinheil teilweise auf das Unterlassen des Abbrennens der Fleischoberflächen zum Zwecke des Ausschaltens der kaum zu vermeidenden sekundären Infektion mit T. B. zu beziehen sind, zumal da die späteren Untersuchungen mit einwandfreier Versuchsanordnung ein derartig eindeutiges Ergebnis nicht geliefert haben. So z. B. hat Leclainche[1]) ebenfalls die Infektiosität der Muskulatur von acht an Lungenschwindsucht gestorbenen Menschen durch intraperitoneale Verimpfung des Muskelsaftes auf 37 Meerschweinchen geprüft und nur drei positive Resultate erhalten. In einem Falle wurden alle drei Versuchstiere tuberkulös, in zwei Fällen je eines von zwei bzw. drei Impftieren, während in fünf Fällen alle gesund blieben. Erwähnenswert ist noch, dafs in drei Fällen die ausgeprefsten Muskeln gehackt und dann erfolglos an Meerschweinchen verfüttert wurden. Weiterhin haben Gratia und Liénaux[2]) den Muskelsaft eines an Tuberkulose gestorbenen Menschen mit positiven, den einer geschlachteten tuberkulösen Kuh mit negativem Resultat auf Meerschweinchen verimpft.

Die zur Nachprüfung der Kastnerschen Versuchsresultate mit dem Fleisch von hochgradig tuberkulösen, mit Erweichungsherden behafteten Rindern ausgeführten Impfversuche haben ebenfalls, wie wir weiter unten sehen werden, einen erheblich geringeren Prozentsatz positiver Impfergebnisse geliefert. Aber dennoch ist nicht zu verkennen, dafs die Kastnerschen Versuche und die

1) Leclainche, Sur la virulence des muscles chez l'homme tuberculeux. Compt. rend. de la Société de biologie 1896, p. 1013.

2) Gratia et Liénaux, Ann. belg. 1888, p. 640.

sich aus diesen ergebenden Schlufsfolgerungen einen grofsen Fortschritt in der Frage der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere bedeuten und die Veranlassung dazu gegeben haben, dafs die Grenze, von der an das Fleisch tuberkulöser Tiere als gesundheitsgefährlich zu betrachten ist, enger gezogen wurde.

Auf die Verkäsung der tuberkulösen Herde führt Kastner den positiven Ausfall seiner zweiten Versuchsreihe zurück. Er nimmt an, dafs im Gegensatz zu den verkalkten tuberkulösen Herden aus den verkästen Herden eine Verschleppung von T. B. in die Lymph- und Blutbahn dadurch herbeigeführt wird, dafs die Gefäfswandungen durch die tuberkulösen Massen arrodiert wurden. Kastner erklärt das Fleisch von Tieren mit käsigen Herden für gesundheitsschädlich, da dem Virus »Tür und Tor« geöffnet sind, und fordert, dafs das Hauptaugenmerk bei der Beurteilung der Genufstauglichkeit des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere auf die pathologisch-anatomischen Verhältnisse zu richten ist.

Den Versuchsergebnissen von Kastner ist von Ostertag[1]) eine entscheidende Bedeutung beigelegt worden. Doch darf man nicht übersehen, dafs Kastner nur den experimentellen Beweis dafür erbracht hat, was auf Grund langjähriger Erfahrung und Beobachtung längst bekannt war, dafs nämlich eine Allgemeininfektion um so leichter erfolgt, je mehr die tuberkulösen Herde verkäst und erweicht sind. Schon Gerlach erkannte bei seinen Fütterungsversuchen, dafs das tuberkulöse Virus in den regressiven Prozessen nicht zugrunde geht, sondern vielmehr in den käsig zerfallenen tuberkulösen Massen allem Anscheine nach in noch gröfserer Intensität vorhanden ist als in den frischen, nicht zerfallenen fibrösen und rein zelligen Knötchen. Auch Johne bezeichnete es bereits 1883 als eine selbstverständliche, durch klinische Beobachtung hinlänglich bestätigte Tatsache, die für die Frage der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches tuberkulöser

1) Ostertag, Ist Generalisation der Tuberkulose immer gleichbedeutend mit Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches? Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1891, Bd. II, H. 1. — Handbuch der Fleischbeschau.

Tiere von grofser Bedeutung ist, dafs eine Generalisation der Tuberkulose um so schwerer eintreten kann, je mehr die Tuberkeln den fibrösen Charakter annehmen und je rascher sie verkalken, während diese um so leichter erfolge, je mehr die tuberkulösen Massen verkäst und erweicht seien. Endlich hat Ostertag, der zur Erläuterung der Kastnerschen Versuche angibt, dafs Kastner unter Verkalkung die trockene, käsig-kalkige, vielfach mörtelartige Metamorphose, unter Verkäsung dagegen die eitrig-käsige Einschmelzung verstanden habe, bereits vor Kastner darauf hingewiesen, dafs erfahrungsgemäfs »auch beim Rinde diejenigen Formen der Tuberkulose in bezug auf das Fleisch die gefährlicheren seien, bei welchen sich erweichte tuberkulöse Herde in den Organen vorfinden. Denn beim Vorhandensein umfangreicher tuberkulöser Abszesse an den Eintrittspforten findet man gewöhnlich embolische Herde verschiedensten Alters in der Milz oder in den Nieren und häufig Abmagerung als Beweise, dafs entweder die Bakterien selbst oder ihre Stoffwechselprodukte ununterbrochen Gelegenheit hatten, in die Blutbahn zu gelangen.« Die Erweichung der tuberkulösen Herde erklärt sich Ostertag durch eine Mischinfektion von T. B. mit Staphylokokken und Eiterstreptokokken entstanden, und durch die gewebelösende Eigenschaft der Eiterbakterien soll den T. B. der Einbruch in die Blutbahn ermöglicht und damit die Generalisation der Tuberkulose herbeigeführt werden.

Ich habe bereits an anderer Stelle[1]) darauf hingewiesen, dafs entgegen der z. Z. in der Tierheilkunde noch herrschenden Ansicht, die auch Ostertag und Kastner vertreten, beim Rinde die Erweichung der tuberkulösen Herde fast ausschliefslich ohne Mitwirkung der eigentlichen pyogenen Bakterien zustande kommt. Ich werde hierauf eingehender zurückkommen, da auf die Klarlegung dieser Verhältnisse meine eigenen Untersuchungen sich erstrecken mufsten. Nur so viel sei bereits an dieser Stelle im Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung der Frage der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches

1) Bongert, Beiträge zur Entstehung der Tuberkulose. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1906, Jahrg. XIV, Nr. 21.

tuberkulöser Tiere hervorgehoben, dafs in der physikalischen Zustandsänderung der tuberkulösen Herde an sich, in ihrem Liquidewerden, das man auf Grund nicht zutreffender Übertragung der Verhältnisse beim phthisischen Menschen auf das Rind durch Mischinfektion mit Eiterkokken zustande kommend sich denkt, die besondere Gefahr für eine Allgemeininfektion nicht zu erblicken ist, sondern dafs, wie meine Untersuchungen ergeben haben, die vor fast vier Jahrzehnten ausgesprochene Ansicht Gerlachs zutreffend ist, der bereits feststellte, dafs in den käsig zerfallenen tuberkulösen Massen das tuberkulöse Virus am wirksamsten enthalten ist. Wie dieses zu verstehen ist, werden wir weiter unten sehen.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse von Nocard, Bang, Perroncito, Kastner u. a. sowie seiner eigenen hat Ostertag[1]) sein »wissenschaftlich motiviertes Verfahren mit dem Fleische von tuberkulösen Tieren« aufgestellt, das auch dem Reichsgesetz, betreffend die Schlachtvieh- und Fleischbeschau, vom 3. Juni 1900 als Grundlage gedient hat. Ostertag geht in der schonenden Beurteilung einen erheblichen Schritt weiter, als der bisher befolgte Johnesche Beurteilungsgrundsatz vorschreibt, und erklärt, dafs trotz voraufgegangener Generalisation das Fleisch tuberkulöser Tiere vollkommen unschädlich sein kann, da das Blut sich in kurzer Zeit der in demselben enthaltenen T. B. entledige und die Muskulatur selbst als nahezu immun gegen Tuberkulose zu betrachten sei, weil selbst bei stärkster Überschwemmung des Blutes mit T. B. bei der akuten Miliartuberkulose die Muskulatur von tuberkulösen Herden frei zu sein pflegt, während meist sämtliche Eingeweide mit Tuberkeln übersät sind. Ostertag stützt sich hierbei auf die Versuche von Nocard und Mac Fadyean, die feststellten, dafs nach intravenöser Injektion von T. B. das Blut innerhalb sechs Tagen seine infektiösen Eigenschaften einbüfst, und hieraus folgerten, dafs die T. B. entweder aus dem Körper ausgeschieden oder durch die bakterizide Wirkung des Blutes vernichtet werden.

---

1) Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau, 4. Aufl., S. 667.

Aus meinen Feststellungen und durch meine Versuche ergibt sich aber (s. w. u.), dafs diese hochwichtigen Versuche nicht einwandfrei und die aus diesen gezogenen Schlufsfolgerungen nicht vollkommen richtig sind.

Obgleich die Muskulatur, der Hauptbestandteil des Fleisches im wirtschaftlichen Sinne, in der Regel frei von tuberkulösen Veränderungen ist, so darf dennoch nach Ostertags Ansicht das Fleisch tuberkulöser Tiere trotz abgelaufener Generalisation nicht bedingungslos zum Konsum zugelassen werden, weil die übrigen Teile des Fleisches, die Lymphdrüsen in dem Fleische, die Lymphgefäfse und die Knochen tuberkulös erkrankt sein können. »In solchen Fällen ist das erkrankte Fleisch der tuberkulösen Tiere den tuberkulös erkrankten Organen in sanitätspolizeilicher Hinsicht gleich zu erachten.« Zur Ermittlung derartiger Veränderungen im Fleische sind die intermuskulösen Lymphdrüsen zu untersuchen, die bei Vorhandensein von tuberkulösen Herden im Fleische sich erkrankt zeigen. Als »abgelaufen oder abgeheilt« sieht Ostertag die Generalisation an, wenn die embolischen Tuberkel in Lunge, Leber, Milz und Nieren die Gröfse eines Hanfkornes überschritten haben. Jedoch nur in den Fällen abgeheilter generalisierter Tuberkulose, die lediglich auf die Eingeweide beschränkt ist, beurteilt Ostertag das Fleisch als unschädlich in gleicher Weise wie bei zweifelloser Lokaltuberkulose. Hierbei ist Voraussetzung, dafs die tuberkulösen Herde eine rein käsige oder verkalkte Beschaffenheit besitzen, nicht aber vereitert (erweicht) sind. Bei starker Ausdehnung der Tuberkulose ist das Fleisch als minderwertig zu behandeln.

Als der Gesundheitsschädlichkeit im hohen Grade verdächtig ist das Fleisch anzusehen, wenn der lokale Charakter des tuberkulösen Prozesses zweifelhaft ist. Dieses ist namentlich beim Vorhandensein umfangreicher tuberkulöser Kavernen in Lunge, Leber und Gekrösdrüsen und bei beginnender Störung der Ernährung der Fall, weil von derartigen Erweichungsherden aus, wie aufser den Versuchen

von Kastner die Erfahrung gelehrt hat, häufig ein Einbruch von T.B. in die Blutbahn stattfindet. Fleisch derartiger Herkunft kann nur nach vorheriger Sterilisation dem bedingten Verkehr übergeben werden.

Das Fleisch sämtlicher Tiere dagegen, welche die Zeichen einer akuten Miliartuberkulose erkennen lassen, ebenso das Fleisch in allen Fällen von Generalisation mit tuberkulösen Veränderungen der Muskulatur, der Knochen, Gelenke und Fleischlymphdrüsen ist als gesundheitsschädlich zu betrachten und als untauglich von der Verwendung als menschliches Nahrungsmittel auszuschliefsen und nur technisch zu verwerten.

Als hochgradig verdorben und nur zu technischen Zwecken verwendbar ist das Fleisch abgemagerter, tuberkulöser Tiere ohne Ansehen des tuberkulösen Prozesses zu beurteilen, wobei jedoch der Unterschied zwischen Abmagerung und Magerkeit wohl zu beachten ist.

In einem Zusatz erklärt Ostertag das von Hartenstein[1]) empfohlene Verfahren für zulässig, dafs nämlich bei tuberkulöser Erkrankung einer oder der anderen Fleischlymphdrüse — nicht aber sämtlicher Körperlymphdrüsen — nur das Wurzelgebiet jener Lymphdrüsen vom Verkehr auszuschliefsen sei, z. B. bei Erkrankung einer Bugdrüse das betreffende Vorderviertel und bei Erkrankung einer Kniefaltendrüse das betreffende Hinterviertel. Aber im Gegensatz zu Hartenstein, der die übrigen Fleischviertel von tuberkulösen Tieren mit Erkrankung einer Fleischlymphdrüse nur im sterilisierten Zustande in den Verkehr geben will, weil »ein gewisser Verdacht« auf diesen ruhe, hält Ostertag die Verwendung der übrigen, von tuberkulösen Veränderungen freien Fleischviertel im rohen Zustande für zulässig, da eine genauere Untersuchung darüber Aufschlufs gebe, ob der Verdacht begründet ist oder nicht!

Ostertag, der anfangs den Ausschlufs des ganzen Tierkörpers von der Verwendung als menschliches Nahrungsmittel

1) Hartenstein, Zur Frage der Freibank. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1890, S. 98.

bei abgelaufener generalisierter Tuberkulose, die zur Herderkrankung in einer oder mehreren Fleischlymphdrüsen geführt hat, fordern zu müssen glaubte, hat durch seine Anerkennung des von Hartenstein empfohlenen Verfahrens dazu beigetragen, daſs diese sog. Viertelbeurteilung mit der Zeit allgemein zur Anwendung kam. Als wissenschaftlich wird man das Verfahren einer verschiedenen Beurteilung der vier Viertel eines Tierkörpers wohl kaum bezeichnen können, schon aus dem Grunde nicht, da das »sog. Viertel« ein anatomischer Begriff nicht ist. Man hat, um aus der Schwierigkeit der Materie herauszukommen, und namentlich in dem Bestreben, die Massenbeanstandungen von Fleisch bestgenährter tuberkulöser Schlachttiere nach Möglichkeit zu verringern, die wissenschaftliche Überlegung den gewerblichen Usancen angepaſst. Die verschiedene Beurteilung der einzelnen Viertel eines tuberkulösen Tieres bei tuberkulöser Lokalerkrankung einer oder der anderen Fleischlymphdrüse muſste mit Rücksicht auf die berechtigte Forderung, möglichst viel Fleisch tuberkulöser Tiere dem Konsum zu erhalten, als »das Ei des Kolumbus« erscheinen. Dieses Verfahren bedeutet einen erheblichen Schritt vorwärts in der Erkenntnis, daſs man bisher in der Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Tiere zu strenge gewesen war.

Die Viertelbeurteilung bildete die Unterlage für die Posener Deklaration zum preuſsischen Ministerialerlaſs vom 26. März 1892, betreffend die Beurteilung der Genieſsbarkeit und Verwertung des Fleisches von perlsüchtigem Schlachtvieh. Durch die mit Genehmigung der beteiligten Ministerien erlassene Verfügung des Kgl. Regierungspräsidenten zu Posen vom $\frac{\text{8. Juli 1898}}{\text{26. März 1899}}$ ist die Bestimmung: »daſs eine gesundheitsschädliche Beschaffenheit des Fleisches von perlsüchtigem Rindvieh in der Regel auch dann anzunehmen ist, wenn das Fleisch Perlknoten enthält«, dahin erläutert worden, daſs sie sich nur auf diejenigen Fleischviertel bezieht, welche tuberkulöse Veränderungen aufweisen, daſs dagegen die übrigen Viertel, deren intermuskuläre Lymphdrüsen unverändert sind, ohne Verkehrsbeschränkung in den Verkehr gegeben werden können.

Auch in die Ausführungsbestimmungen zum Reichsfleischbeschaugesetz vom 3. Juni 1900 ist die Viertelbeurteilung aufgenommen worden nur mit dem Unterschied, dafs das ganze Fleischviertel, in welchem eine tuberkulös veränderte Lymphdrüse sich befindet, nicht wie bisher als untauglich zum menschlichen Genufs, sondern als bedingt tauglich anzusehen, d. h. nach vorheriger Sterilisation zum menschlichen Genufs zuzulassen ist. Die übrigen Fleischviertel, deren Lymphdrüsen nicht tuberkulös sind, wurden im Anfang als tauglich, aber im Nahrungs- und Genufswert erheblich herabgesetzt angesehen und unter Deklaration als minderwertig auf der Freibank verkauft. Jetzt aber werden diese Fleischviertel gemäfs einer Ministerialverfügung als vollwertig dem uneingeschränkten Verkehr übergeben und nur bei gröfserer Ausdehnung der Tuberkulose als minderwertig erklärt.

Dieses ist in grofsen Zügen die geschichtliche Entwicklung und der jetzige Stand der im Reichs-Fleischbeschaugesetz festgelegten Lehre von der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches tuberkulöser Tiere.

Im Jahre 1904, kurze Zeit nach dem Inkrafttreten des Fleischbeschaugesetzes, veröffentlichte Westenhoeffer[1]) Untersuchungen über den T. B.-Gehalt des Fleisches tuberkulöser Rinder, auf Grund deren er eine weitergehende günstige Beurteilung des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere für angebracht erklärte. Westenhoeffer hat im ganzen das Fleisch von nur 5 verschiedengradig tuberkulösen Rindern durch subkutane Impfung von Meerschweinchen und Kaninchen auf das Vorhandensein von T. B. untersucht. Ein sechster Versuch mit der tuberkulösen Inguinaldrüse eines auf dem Rücken mit einer verkästen Mesenterialdrüse eines Kindes geimpften Jungrindes, das 217 Tage nach der Infektion getötet wurde, kann nicht in Anrechnung kommen. Nur in einem Falle von akuter Miliartuberkulose hatte Westenhoeffer bei 4 von 7 Impftieren

1) Westenhoeffer, Über die Grenzen der Übertragbarkeit der Tuberkulose durch Fleisch tuberkulöser Rinder auf den Menschen. Berlin 1904. Verlag August Hirschwald.

ein positives Impfergebnis. Aus seinen Versuchen zieht Westenhoeffer folgende Schlüsse:

»Die von Robert Koch (auf der internationalen Tuberkulose-Konferenz in Berlin [1903]) aufgestellte Behauptung, dafs im Fleische aller tuberkulöser Rinder T. B. vorkommen, kann in dieser Verallgemeinerung nicht bestehen bleiben. Aus diesen Versuchen geht ferner, soweit man überhaupt aus solchen Versuchen Schlüsse ziehen kann, hervor, dafs das Fleisch von Rindern mit so starker allgemeiner Tuberkulose, dafs es nach den bestehenden Vorschriften der Abdeckerei überwiesen werden mufste, entweder gar keine oder doch nicht so viel T. B. enthält, um, subkutan dem tuberkuloseempfänglichsten Tiere einverleibt, Tuberkulose zu erzeugen. Dagegen ist das Fleisch von einem Tiere mit akuter Miliartuberkulose T. B.-haltig in so hohem Grade, dafs von 7 Versuchstieren 4, d. h. 59 %, tuberkulös wurden.«

Für wichtig und als Gegenbeweis der Kastnerschen Impfergebnisse und der aus diesen von Ostertag für die praktische Fleischbeschau gezogenen Schlufsfolgerungen sieht Westenhoeffer den negativen Ausfall seines zweiten Versuches an. Es handelte sich um eine mit hochgradiger Serosentuberkulose behaftete siebenjährige Kuh, bei der aufserdem in den Lungen bronchopneumonische, weiche, käsige, tuberkulöse Herde vorhanden waren (ausgedehnte lokale Lungentuberkulose), und in den Bronchial-, Mesenterial- und retroperitonealen Lymphdrüsen verkalkte Herde nachgewiesen wurden. Die vier mit Zwerchfellmuskulatur teilweise auch mit Zwischenfettgewebe derselben geimpften Meerschweinchen zeigten sich bei der 2½ Monate nach der Impfung vorgenommenen Tötung frei von Tuberkulose.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse von Nocard, Mac Fadyean, Ostertag sowie seiner eigenen und unter Berücksichtigung der Ansichten von Gerlach, Ostertag und Schmidt-Mülheim kommt Westenhoeffer zu nachstehenden Schlufsfolgerungen:

I. Das Fleisch von Rindern mit lokaler oder abgelaufener generalisierter Tuberkulose kann nach Entfernung der erkrankten Teile dem freien Verkehr übergeben werden.

II. Das Fleisch von Rindern mit akuter Miliartuberkulose oder überhaupt mit den Zeichen einer frischen Generalisation ist als gesundheitsschädlich zu vernichten oder nur zu technischen Zwecken zu verarbeiten.

III. Können Teile nicht so einwandfrei von den an ihnen haftenden tuberkulösen Erkrankungsherden befreit werden, dafs entweder das Fleisch verunreinigt oder durch die Präparation in seinem Aussehen herabgesetzt wird, so wird der betreffende Abschnitt dem Verkehr entzogen (z. B. bei Muskel-, Knochen- und Gelenktuberkulose).

IV. Hat die Tuberkulose bereits zu auffälliger Abmagerung oder Veränderung des Fleisches geführt, so ist dasselbe ohne Rücksicht auf den allgemeinen oder lokalen Charakter des Falles zu vernichten oder technisch zu verwenden.

Den Schlufsfolgerungen Westenhoeffers ist jedoch nicht vollkommen beizustimmen. In einem Referat der Westenhoefferschen Arbeit hat bereits Henschel[1]) darauf hingewiesen, dafs die Angaben über den Befund der Rinder, von denen das Fleisch zur Untersuchung entnommen wurde, einige Irrtümer enthalten, die Westenhoeffer untergelaufen sind. Vor allen Dingen ist es nicht zutreffend, dafs jene Rinder mit so starker allgemeiner Tuberkulose behaftet waren, dafs das Fleisch nach den bestehenden Vorschriften der Abdeckerei überwiesen werden mufste. Das Fleisch von 2 Rindern, die Westenhoeffer als mit allgemeiner Tuberkulose behaftet bezeichnet (Fall I. und III.), ist nach den amtlichen Obduktionsprotokollen nicht der Ab-

1) Hyg. Rundschau 1905, S. 1147.

deckerei überwiesen worden, sondern es ist auf der Freibank zum Verkauf gelangt. Im Falle IV hätte das Fleisch nach vorheriger Sterilisierung ebenfalls als menschliches Nahrungsmittel noch Verwendung finden können; es wurde aber zur technischen Verwertung bestimmt, da in Anbetracht der tuberkulösen Lokalisationen in verschiedenen Rückenwirbeln und in den meisten Körperlymphdrüsen nach Entfernung der betreffenden Fleischteile mit den Wurzelgebieten und Adnexen, die als untauglich behandelt werden müssen, sich die Sterilisation des übriggebliebenen Fleisches kaum gelohnt haben würde. Das Rind Nr. II ist nicht der Lungentuberkulose wegen (vergl. o.) der Abdeckerei überwiesen worden, sondern weil es hochgradig abgemagert und kachektisch war und das Fleisch eine wässerige Beschaffenheit zeigte. Ebenso war auch der Nährzustand des Rindes mit akuter Miliartuberkulose (Fall V), dessen Fleisch sich infektiös zeigte, in dem amtlichen Obduktionsbericht angegeben. Wäre der Nährzustand ein mittlerer gewesen, wie Westenhoeffer angibt, so hätte das Fleisch nach vorheriger Sterilisation zum Konsum zugelassen werden müssen, da die gesetzlichen Bestimmungen über die Verwertung des Fleisches tuberkulöser Tiere ein derartiges Verfahren bei Erscheinungen einer frischen Blutinfektion vorschreiben, vorausgesetzt, dafs diese nur in den Eingeweiden und im Euter vorliegen und hochgradige Abmagerung nicht besteht.

Weiterhin ist in Betracht zu ziehen, dafs die Auswahl der tuberkulösen Rinder, deren Fleisch Westenhoeffer zu seinen Untersuchungen benutzte, von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus geschah. Er wollte experimentell nachweisen, ob bei hochgradiger Tuberkulose eine retrograde Infektion von stark verkästen Lymphdrüsen aus auf die benachbarten Organe durch Behinderung des Abflusses der Lymphe stattfindet. Auf meinen Vorschlag hin wählte Westenhoeffer in erster Linie Rinder mit starker Serosentuberkulose der Brust- und Bauchhöhle und auch solche mit ausgebreiteter Lymphdrüsentuberkulose; und als Material zur Untersuchung auf T. B. wurden die Zwerchfellpfeiler, das Zwerchfell, die Herzmuskulatur, M. ilio-psoas etc.

gewählt, da diese Organe und Fleischteile, namentlich die Zwerchfellpfeiler, welche zudem noch die hinteren Mittelfelldrüsen umschliefsen, bei Tuberkulose der serösen Häute oder der benachbarten Drüsen von diesen aus retrograd infiziert werden müssen, wenn eine retrograde Infektion überhaupt möglich ist.

Der eigentliche Zweck der Untersuchungen Westenhoeffers, der Nachweis der vermeintlichen retrograden Infektion war, geht auch aus seiner eigenen Darstellung der Versuchsanordnung hervor. Er sagt: »Es wurden aus den allem Anscheine nach gefährdetsten Muskelabschnitten, fast immer vom Zwerchfell zwischen den erkrankten serösen Häuten oder aus der direkten Nähe tuberkulöser Lymphdrüsen, gröfsere Stücke ausgeschnitten, diese nach allseitiger Abbrennung mit sterilen Messern auseinandergeschnitten und aus dem innersten Kern ein Würfel von etwa $^1/_2$—$^3/_4$ ccm mit einem neuen sterilen Messer ausgelöst und verimpft.« Bei dem Versuch III erwähnt Westenhoeffer noch besonders: »In der nächsten Umgebung der betreffenden Muskelabschnitte safsen verkalkte Lymphdrüsen.« Mit Rücksicht auf den experimentellen Nachweis der u. a. auch von Westenhoeffer vertretenen retrograden Infektion war er noch besonders bedacht darauf, dafs in dem verimpften Fleischwürfel etwas intermuskuläres Fett- und Bindegewebe enthalten war »in der Erwägung, dafs die hier verlaufenden Lymphbahnen ganz besonders leicht Tuberkelbazillen enthalten könnten.«

Die praktischen Schlufsfolgerungen aus dem negativen Ergebnis dieser seiner experimentellen Untersuchungen über das Vorkommen einer retrograden Infektion für die Fleischbeschau zu ziehen, hat Westenhoeffer nicht unterlassen; doch hat er es begreiflicherweise vermieden, klipp und klar zu erklären, dafs die bisher von ihm als möglich angenommene und vertretene retrograde Infektion durch seine eigenen experimentellen Untersuchungen eine Stütze nicht erfahren hat, dafs vielmehr anzunehmen ist, dafs eine solche — wenigstens beim Rinde — nicht vorkommt.

Westenhoeffer führt auf S. 22 seiner Abhandlung folgendes aus: »Meine Experimente beantworten auch die für die Fleisch-

beschau ungemein wichtige Frage, die Reifsmann 1896, (a. a. O., S. 39), da es an »Versuchen in dieser Richtung noch vollständig fehlt« offen lassen mufste, ob nämlich die an eine chronisch erkrankte Serosa angrenzende Muskulatur T.B. enthält oder nicht. In mehreren meiner Fälle lag das Zwerchfell zwischen dem tuberkulös erkrankten Peritoneum und der tuberkulösen Pleura. Aber die Versuche fielen trotz der reichlich hier vorhandenen Lymphbahnen negativ aus. Es steht somit nichts im Wege, z. B. die Rippen und ihre Muskeln dem Verkehr frei zu geben bei Pleuratuberkulose, natürlich wenn die Präparation (d. h. die Entfernung der erkrankten Pleura) gelingen kann, ohne dafs das Fleisch mit tuberkulösem Material beschmutzt wird.« Westenhoeffer weist hier auf das sog. Ausziehen der Pleura und des Peritoneums hin, das in der praktischen Fleischbeschau bei reiner Serosentuberkulose schon lange zur Anwendung gelangt. Diese schonende Behandlung des Fleisches bei lokaler, tuberkulöser Erkrankung der serösen Häute (Perlsucht), die eine besondere Eigentümlichkeit der Tuberkulose des Rindes darstellt, findet ihre wissenschaftliche Begründung in der Tatsache, dafs selbst bei hochgradigster Erkrankung der Pleura oder des Peritoneums die darunter gelegenen Teile, Rippen, Interkostalmuskel, Bauchmuskulatur, nicht die geringste Spur einer Erkrankung per continuitatem zeigen. Dafs Westenhoeffer in der an eine chronisch tuberkulös erkrankte Serosa angrenzenden Muskulatur T. B. bei zweckentsprechender Auswahl des Untersuchungsmaterials nicht nachweisen würde, war somit von vorneherein als sicher anzunehmen. Der Verlauf und die Ausbreitung der Tuberkulose im Körper des Rindes beweist eben das Nichtvorkommen einer retrograden Infektion. Dafs aber die Versuche Westerhoeffers als besonders beweisend für seine hierauf begründeten, bedeutungsvollen Thesen anzusehen sind, ist mit Rücksicht auf die Auswahl des Untersuchungsmaterials und im Hinblick auf die geringe Zahl der Versuche wohl kaum anzunehmen. Wäre es Westenhoeffer darauf angekommen, in erster Linie die Kastnerschen Untersuchungsergebnisse nachzuprüfen, so würde unbedingt das Vorhandensein von Er-

weichungsherden in gröſserem Umfange in den Organen der tuberkulösen Rinder für die Entnahme der auf T.B.-Gehalt zu untersuchenden Fleischproben maſsgebend gewesen sein. Von den Westenhoefferschen Rindern zeigte nur ein Tier (Fall II.) erweichte bronchopneumonische Herde, und dabei war die Erweichung noch nicht weit vorgeschritten, denn sonst müſste eine Erkrankung der retropharyngealen Lymphdrüsen vorhanden gewesen sein, die von den erweichten, mit den Bronchien in Verbindung getretenen Lungenkavernen aus durch das expektorierte T.B.-haltige Lungensekret sekundär infiziert zu werden pflegen. Auf das negative Ergebnis dieses einzigen Falles die schwerwiegende These zu gründen, daſs nur bei akuter Miliartuberkulose die Muskulatur T.B. enthält und als gesundheitsgefährlich anzusehen ist, dürfte wohl nicht angängig sein. Auch wird man mit mir unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen wohl kaum der Meinung Westenhoeffers zustimmen, daſs seine Versuchsresultate, »so eindeutig und so durchsichtig sind, daſs es sich erübrigte, die Versuche noch weiter fortzusetzen oder die Methode zu ändern.« Aber dessenungeachtet ist den Westenhoefferschen Versuchen nicht jeder Wert abzusprechen. Seine kritischen Untersuchungen der bereits vorliegenden einschlägigen Arbeiten und Versuche, sowie seine hieraus gezogenen Schluſsfolgerungen sind sehr beachtenswert, und wir werden weiter feststellen müssen, wie weit seine Ansichten zutreffend sind.

Im direkten Anschluſs an seine Thesen (S. 36/37) führt Westenhoeffer folgendes aus:

»Wenn man die Kastnerschen Resultate gelten lassen will, so müſste man alles Fleisch, das von Tieren mit Kavernen stammt, genau so behandeln wie Fleisch von Rindern mit akuter Miliartuberkulose, denn in den Kastnerschen Fällen dieser Art waren ja alle Experimente positiv ausgefallen. Es ist aber nicht angängig, sie auf dieselbe Stufe zu stellen mit dem Fleisch, dessen Lymphdrüsen tuberkulös sind, wie dies Ostertag in seinem 5. Satz tut, da ja in solchen Fällen die Impfung weder ihm, noch mir geglückt war. In meinem Fall von Broncho-

pneumonie (Nr. II) war das Impfresultat negativ. Ich habe also keine Veranlassung, dieses Fleisch zu beanstanden. Noch weniger aber das Fleisch, dessen Fleischlymphdrüsen erkrankt waren. In diesen beiden Punkten hat Ostertag sich anscheinend von theoretischen Gründen leiten lassen, statt von den rein experimentellen Tatsachen, wie Reifsmann ganz richtig angedeutet hat. Dieses Zögern aber, das Ostertag hier zeigt, ist sehr begreiflich. Wenn Lungenkavernen vorhanden sind, kann zu jeder Zeit eine Überschwemmung des Blutes mit T.B. stattfinden, sie kann es, und niemand kann wissen, ob nicht im Moment der Schlachtung dieses Ereignis eingetreten war, zumal wir aus mehrfachen Untersuchungen an tuberkulösen Menschen und Tieren wissen, dafs im Blute T.B. gelegentlich gefunden werden können.« Westenhoeffer fährt dann weiter unten fort: »Aber, wenn wir so urteilen wollen, dann müssen wir noch zurückhaltender werden, indem wir uns sagen: Man kann überhaupt nicht wissen, ob nicht im Moment der Schlachtung T. B. im Blute kreisen und damit auch im Fleische enthalten sind. Dann ist die einzige Konsequenz die, dafs man, wie es Arloing auf dem Pariser Tuberkulosekongrefs 1888 vorgeschlagen hat, überhaupt alles Fleisch von tuberkulösen Rindern konfisziert oder nur in gekochtem Zustand abgibt, usw.«

Westenhoeffer gibt also selbst die Möglichkeit zu, dafs von tuberkulösen Lungenkavernen aus zu jeder Zeit eine Überschwemmung des Blutes mit T. B. stattfinden kann. Er hält es aber, unter Bezugnahme auf den negativen Ausfall seines einen Versuches bei tuberkulöser Bronchopneumonie für nicht angängig, alles Fleisch, das von Tieren mit Kavernen stammt, genau so zu behandeln wie Fleisch von Tieren mit akuter Miliartuberkulose. Hierzu ist zu bemerken, dafs die Bestimmungen des Fleischbeschaugesetzes bei akuter Miliartuberkulose ein milderes Verfahren zulassen, als wie Westenhoeffer in seiner These II (S. 289) fordert. Nur bei hochgradiger Abmagerung ist das gesamte Fleisch tuberkulöser Tiere ohne Rücksicht auf die Ausdehnung der Tuberkulose — somit auch bei akuter Miliartuberkulose — als untauglich

zum Genufs für Menschen anzusehen (§ 33). Besteht eine hochgradige Abmagerung nicht, so ist bei Erscheinungen einer frischen Miliartuberkulose, die sich nur auf die Eingeweide und das Euter beschränken, der ganze Tierkörper mit Ausnahme der erkrankten, als untauglich zu erachtenden Organe und Fleischteile als bedingt tauglich, d. h. nach vorheriger Sterilisation, zum Konsum zuzulassen (§ 37. III. 1b). Sind Erscheinungen einer frischen Blutinfektion auch im Fleische (Fleischlymphdrüsen) zugegen, so kann das Fett — und zwar kommt dieses fast nur bei Schweinen in Betracht — nach vorheriger Sterilisation als menschliches Nahrungsmittel noch Verwertung finden, und der übrige Tierkörper ist als untauglich anzusehen; (§ 34. 1).

Bei Vorhandensein von ausgedehnten Erweichungsherden ist auf Grund der Erfahrung, dafs solche Herde zu häufigen Einbrüchen von T.B. in die Blutbahn Veranlassung geben und Miliartuberkulose oder die Bildung von embolischen Herden in den Organen und Fleischlymphdrüsen zur Folge haben, die Sterilisation des Fleisches nach Beseitigung der erkrankten Teile vorgeschrieben (§ 37. III. 1a.), es sei denn, dafs ein schlechter Nährzustand oder sonstige Veränderungen in der Zusammensetzung des Fleisches eine technische Verwertung erforderlich machen. Für die Ansicht Westenhoeffers (a. a. O. S. 14/15), dafs Kastner und namentlich Ostertag aus dem positiven Ausfall sämtlicher Versuche des ersteren angenommen haben, dafs bei kavernöser, tuberkulöser Lungenentzündung oder bei Vorhandensein von tuberkulösen Erweichungsherden in anderen Organen ständig T.B. im Blute kreisen, dafür findet sich kein Anhalt. Vielmehr führt Ostertag in seinem Lehrbuch der Fleischbeschau IV. Aufl. S. 665 folgendes aus:

»Als der Gesundheitsschädlichkeit in hohem Grade verdächtig mufs das Fleisch angesehen und gleich dem erwiesen gesundheitsschädlichen behandelt werden, wenn der lokale Charakter des tuberkulösen Prozesses zweifelhaft ist. Dieses ist namentlich bei Bildung umfangreicher Kavernen in den Lungen, in den Gekrösdrüsen oder in der Leber der Fall,

weil aufser den Versuchen von Kastner die Erfahrung lehrt, dafs beim Vorhandensein tuberkulöser Kavernen häufige Einbrüche von T.B. in die Blutbahn statthaben, was leicht daraus zu ersehen ist, dafs in solchen Fällen im Gegensatz zu den übrigen, verschieden grofse und daher als verschieden alterig zu betrachtende Herde in der Milz oder in den Nieren aufzutreten pflegen.«

Für noch weniger zulässig hält es Westenhoeffer, das Fleisch von tuberkulösen Tieren mit Kavernenbildung auf dieselbe Stufe zu stellen mit dem Fleisch, dessen Fleischlymphdrüsen tuberkulös sind, denn in solchen Fällen hätten weder er noch Ostertag positive Impfresultate zu verzeichnen gehabt. Dieses ist wohl für die Westenhoefferschen Versuche besonders für den Fall IV. zutreffend, bei dem es sich um Tuberkulose verschiedener Rückenwirbel und der meisten Fleischlymphdrüsen handelte. In den Versuchen Ostertags (vgl. S. 274) handelte es sich jedoch um abgelaufene, lediglich auf die Eingeweide beschränkte Generalisation der Tuberkulose, und auf Grund dieser Versuche verlangte Ostertag, dafs das Fleisch von Tieren mit abgelaufener, auf die Eingeweide beschränkter generalisierter Tuberkulose nach denselben allgemeinen Gesichtspunkten zu beurteilen sei, wie bei lokaler Tuberkulose.

Westenhoeffer geht also noch einen Schritt weiter, wie Ostertag, der nur bei abgeheilter generalisierter Tuberkulose, die sich auf die Eingeweide beschränkt, Unschädlichkeit des Fleisches annimmt, und erklärt ausnahmslos das Fleisch bei abgelaufener Generalisation der Tuberkulose für unschädlich. Die allgemein übliche und gesetzlich vorgeschriebene Beurteilung des Fleisches bei Erkrankung von Fleischlymphdrüsen als bedingt tauglich (§ 37. II.) erkennt er als zu Recht bestehend nicht an. Westenhoeffer nimmt im wesentlichen den Standpunkt von Sticker[1]) ein und zieht, wie er sagt, vom rein wissenschaftlichen, auf experimenteller Basis gewonnenen Standpunkte die letzte Konsequenz:

1) Sticker, Die Tuberkulosefrage in der Fleischbeschau. Köln 1892.

»Mit Ausnahme des Fleisches von Tieren, die abgemagert oder mit akuter Miliartuberkulose behaftet sind, ist alles Fleisch tuberkulöser Tiere nach vorheriger sorgsamer Entfernung der kranken Teile dem freien Verkehr zu überlassen.«

Die geringe Zahl der Westenhoefferschen Versuche und die aus diesen gezogenen bedeutungsvollen Schlufsfolgerungen haben mich veranlafst, im gröfseren Mafsstabe Untersuchungen über den T.B.-Gehalt des Blutes, des Fleisches und der Lymphdrüsen verschiedengradig tuberkulöser Schlachttiere anzustellen. Es war nachzuprüfen:

1. *Sind beim Vorhandensein von Erweichungsherden häufig T.B. im Blute, in der Muskulatur und in den Fleischlymphdrüsen enthalten, und ist demzufolge das Fleisch solcher Tiere als im hohen Grade gesundheitsgefährlich anzusehen, wie es allgemein jetzt geschieht?*

2. *Ist bei abgelaufener Generalisation auch bei Erkrankung der regionären Fleischlymphdrüsen die Muskulatur frei von T.B., wie Westenhoeffer annimmt, und ist daher eine gelindere Beurteilung derartiger Fleischviertel geboten?*

Von diesen Gesichtspunkten aus traf ich die Auswahl der tuberkulösen Tiere, von denen ich das Untersuchungsmaterial entnahm. Ich habe die umfangreichen Versuche kurz nach dem Erscheinen der Westenhoefferschen Arbeit im November 1904 begonnen und im Sommer 1908 abgeschlossen. Jedoch habe ich in meinen bereits veröffentlichten Tuberkulosearbeiten[1]) mehrfach auf diese Untersuchungen Bezug genommen. Inzwischen sind zwei Arbeiten veröffentlicht worden, die ebenfalls durch die Westenhoefferschen Versuche veranlafst worden sind. Hoefnagel[2]) verimpfte mit negativem Erfolge sub-

---

1) Bongert, Über die Entstehung und Verbreitung der Tuberkulose bei unseren Haustieren. Ref. für den VIII. internat. Vet.-Kongrefs in Budapest 1905. Beiträge zur Entstehung der Tuberkulose. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1906, Nr. 20 u. 21; 1907, Nr. 28 u. 29.

2) Hoefnagel, Tijdschr. v. Veeartsenijk 1905, S. 397.

kutan Muskelstückchen von Rindern mit chronischer generalisierter Tuberkulose auf 1 Kalb, 1 Ziege, 2 Ferkel und auf einige Kaninchen und Meerschweinchen. Auch in einem Falle von akuter Miliartukerkulose der Lunge ergab die Impfung von einem Kalb und 2 Kaninchen ein negatives Resultat. Von Hoefnagel wird noch besonders darauf hingewiesen, dafs das Impfmaterial aus Muskelgruppen entnommen wurde, deren regionäre Lymphdrüsen erkrankt waren.

Zu einem anderen Resultat kam Swiersta[1]), der, augenscheinlich veranlafst durch den negativen Ausfall der Hoefnagelschen Versuche, eine gröfsere Versuchsreihe und zwar ebenfalls auf dem Schlachthofe in Utrecht ausführte. Er verimpfte den Muskelsaft und auch den Lymphdrüsensaft von 18 Rindern und 8 Schweinen, die sämtlich mit hochgradiger und zwar zum gröfsten Teil mit generalisierter Tuberkulose, verbunden mit Erweichungsherden, behaftet waren und zum geringeren Teil aufserdem die Erscheinungen der akuten Miliartuberkulose darboten. Bei 4 Rindern und 2 Schweinen zeigte sich der Muskelsaft, bei 3 Rindern der Lymphdrüsensaft virulent. Von den 7 Rindern, die ein positives Impfergebnis lieferten, zeigten 5 hochgradige Lungentuberkulose mit Erweichungsherden und vorgeschrittene Abmagerung, zwei waren mit akuter miliarer Lungentuberkulose behaftet. Auffälligerweise zeigte sich bei einer Kuh und bei einem Schweine mit akuter Miliartuberkulose der Muskelsaft nicht virulent.

Die negativen Impfresultate von Westenhoeffer und Hoefnagel führt Swiersta darauf zurück, dafs in den verimpften Muskelstückchen zu wenig T. B. waren, um die Versuchstiere selbst von der Subkutis aus zu infizieren.

Swiersta kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlufs, dafs eine Virulenz des Fleisches tuberkulöser Tiere anzunehmen ist:

---

1) Swiersta, Kommen in dem Fleische und in makroskopisch unverändert erscheinenden Lymphdrüsen von tuberkulösen Tieren Tuberkelbazillen vor? Vorläufige Mitteilung. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1906, H. 2.

1. *in allen Fällen von Tuberkulose die zu hochgradiger Abmagerung geführt hat;*
2. *bei Tuberkulose mit Erscheinungen einer frischen Blutinfektion, auch wenn nur die Lungen akut infiziert sind, und*
3. *bei Tuberkulose mit ausgedehnten Erweichungsherden.*

In den Fällen 2 und 3 ist bei einigermafsem gutem Nährzustand die Sterilisation zu empfehlen.

Eigene Versuche.

Versuchsanordnung.

Zu meinen Untersuchungen benutzte ich Blut, ausgeprefsten Fleischsaft, Muskelstückchen und Lymphdrüsensaft hochgradig generell tuberkulöser Rinder und Schweine. Da es in erster Linie darauf ankam, nachzuweisen, ob beim Vorhandensein von Erweichungsherden T. B. in der Blutbahn und somit auch in der Muskulatur vorkommen, wählte ich zunächst hochgradig tuberkulöse Rinder mit Lungenkavernen. Auf die Abwesenheit von Erscheinungen einer frischen Blutinfektion (Miliartuberkulose) wurde selbstverständlich Rücksicht genommen, da bei dieser stets T. B. in der Blutbahn vorhanden sind, wenn auch nicht immer in der genügenden Zahl, um selbst bei dem hochempfänglichen Meerschweinchen von der Subkutis aus Tuberkulose hervorzurufen, wie die Versuche von Hoefnagel und Swiersta (a. a. O.) in überraschender Weise ergeben haben.

In den ersten Versuchen verimpfte ich das bei den geschlachteten Tieren in den Axillarvenen zurückbleibende Blut, das ich unter sterilen Kautelen mit einer sterilen Pipette aufsog. Da die auf diese Weise steril gewonnene Blutmenge meist nur 5 ccm betrug und kaum zu einer Impfung reichte, so sah ich mich gezwungen, um eine genügende Blutmenge von einem Rinde mit tuberkulösen Lungenkavernen zu erlangen, von einer gröfseren Anzahl augenscheinlich tuberkulöser Kühe intra vitam unter sterilen Kautelen mit der Aderlafskanüle Blut aus der Jugularis zu entnehmen, in sterilen Flaschen aufzufangen und

zu defibrinieren. Es wurde alsdann die signierte Blutprobe desjenigen Tieres zu den Impfungen verwendet, das bei der Schlachtung den gewünschten Grad der Tuberkulose und Erweichungsherde in gröfserem Umfange zeigte.

Die Verimpfung von Blut wurde jedoch nur in den ersten 13 Versuchen ausgeführt, da sich, wie nicht anders zu erwarten war, sehr bald heraustellte, dafs bei Virulenz des Blutes auch der Fleischsaft infektiös ist. Aber noch ein anderer Grund, der des Interesses nicht entbehrt, war mitbestimmend, von der weiteren Verimpfung des Blutes Abstand zu nehmen, und zwar war das der häufige, vorzeitige Tod der Impfmeerschweinchen infolge toxischer Wirkung des Rinderblutes. Es zeigte sich nämlich in auffallender Weise, dafs Meerschweinchen die subkutane und intraperitoneale Impfung mit Rinderblut sehr schlecht vertrugen im Gegensatz zu Kaninchen, die Dosen bis zu 30 ccm ausgezeichnet vertrugen. Es war mir dieses um so mehr überraschend, als ich vor einer Reihe von Jahren bei aetiologischen Untersuchungen der Brustseuche der Pferde habe feststellen können, dafs man Meerschweinchen intraperitoneal bis zu 15 ccm defibriniertes Blut von (brustseuchekranken) Pferden auf einmal einverleiben kann, während 5—10 ccm defibriniertes Rinderblut, subkutan oder intraperitoneal verimpft, häufig den Tod innerhalb 24—48 Stunden durch Toxinwirkung (Hämolysine) herbeiführt. Bei intraperitonealer Impfung von 10 ccm. Rinderblut gehen grofse Meerschweinchen im Gewicht von 300—400 g fast stets innerhalb 24 Stunden an diffuser Peritonitis ein. Bei subkutaner Impfung von 5—7 ccm am Hinterschenkel erfolgt ebenfalls gar nicht selten der Tod innerhalb weniger Tage. Es bildet sich eine starke, schmerzhafte Schwellung am geimpften Schenkel, die sich bis zum Bauch heraufzieht. Bleiben die Tiere länger leben, so tritt umfangreiche Nekrose der Haut und der Muskulatur bis auf die Knochen ein. Mitunter greift der nekrotisierende Prozefs auch auf die Bauchdecken über und führt durch Peritonitis und Darmvorfall den Tod herbei. Die Impftiere fressen sich die nekrotischen Gewebeteile bis auf die Knochen ab, so dafs mitunter nur

noch ein Beinstumpf übrig bleibt, der später verheilt. Wie gesagt, vertragen im Gegensatz zu Meerschweinchen Kaninchen die Impfungen mit grofsen Dosen Rinderblut ausgezeichnet. Es braucht also nicht stets, wie man angenommen hat, artfremdes Blut toxisch zu wirken. Auch vertragen Meerschweinchen aufser Pferdeblut auch Kaninchenblut in grofsen Dosen sehr gut.

Jch hatte nun, um die aufserordentliche toxische Wirkung des Rinderblutes bei Meerschweinchen antihämolytisch zu parallelisieren, grofse kräftige Meerschweinchen durch Impfung mit steigenden Dosen Rinderblut zu immunisieren versucht. Nach dreimaliger Impfung (1, 2,5 und 5 ccm) — mehr vertrugen die Impftiere nicht — habe ich diese verbluten lassen und das aus dem aufgefangenen Blut sich abscheidende Serum in Dosen von 1—1,5 ccm den Meerschweinchen einen Tag vor der Impfung mit Rinderblut subkutan injiziert, aber keine schützende Wirkung davon gesehen.

Der zu den Impfungen verwendete Muskelsaft wurde unter den erforderlichen Vorsichtsmafsregeln, welche die Fehlerquelle der äufseren Beschmutzung des Fleisches mit tuberkulösem Virus mit Sicherheit ausschliefsen, hergestellt. Durch das bereitwillige Entgegenkommen des Direktors der Schlachtviehversicherung auf dem städtischen Schlachthofe zu Berlin, Herrn Prenzlow, dem ich auch an dieser Stelle hierfür danke, war es mir gestattet, aus den geschlachteten Rindern, die ich zu meinen Versuchen für geeignet hielt, grofse Fleischstücke herauszuschneiden. Aus dem Vorderschenkel liefs ich aus der Ankonäengruppe, am Hinterschenkel aus dem Biceps femoris oder auch aus den Kniescheibenstreckern (M. quadriceps femoris) ein grofses Stück im Gewicht von ca. 3—4 kg herausschneiden. Dieses grofse, kompakte Fleischstück wurde mit Hilfe der Gebläselampe (Wasserstrahlluftpumpe) allseitig gründlich abgebrannt, bis sich ringsum eine braunschwarze, dicke Brandkruste gebildet hatte. Alsdann entfernte ich von der oberen Fläche mit einem sterilen Messer und unter Benutzung einer sterilen Pinzette die Brandkruste, und aus dem freigelegten Kern des grofsen Fleischstückes schnitt ich dünne Scheiben ab, die sofort

in die bereitstehende, zuvor im Autoklaven bei 120° C 1/2 Stunde lang sterilisierte und abgekühlte Fleischpresse mit einer sterilen Pinzette gelegt und in der nötigen Anzahl gleichmäfsig aufgeschichtet wurden. Der nach dem Zuschrauben der Presse abfliefsende Fleischsaft wurde in einer sterilen Doppelschale aufgefangen und mit einer sterilen Spritze in der Menge von 5—10 ccm subkutan oder intramuskulär am Hinterschenkel oder intraperitoneal auf Meerschweinchen verimpft.

Auf die Impfung mit Muskelsaft reagierten die Meerschweinchen bedeutend weniger heftig, wie auf die Blutimpfungen. Doch trat auch hier bei Verwendung gröfserer Dosen namentlich bei kleineren Tieren häufig vorzeitiger Tod infolge toxischer Schwellung und umfangreicher Nekrose ein. Diese üblen Zufälle konnten aber vermieden werden, wenn der subkutan oder intramuskulär eingeimpfte Fleischsaft durch Massage gleichmäfsig verteilt wurde.

Aufser mit Fleischsaft wurden jedesmal auch mehrere Tiere mit steril entnommenen Fleischstücken von ca. 1 ccm Gröfse subkutan geimpft.

Der Lymphdrüsensaft oder die Aufschwemmung von Lymphdrüsensubstanz wurde in der Weise gewonnen, dafs die Fleischlymphdrüsen zunächst allseitig abgebrannt und alsdann nach Abtragen der Brandkruste die Lymphdrüsenflüssigkeit und Substanz mit einem sterilen Messer abgeschabt und in einer sterilen Petrischen Schale mit Bouillon aufgeschwemmt wurden. Es gelangten nur solche Lymphdrüsen zur Verwendung, die nicht geschwollen waren und bei eingehendster makroskopischer Besichtigung tuberkulöse Veränderungen nicht zeigten.

Die Fleischpresse desgleichen die Impfspritzen und Kanülen wurden vor und nach jedesmaligem Gebrauch gereinigt und im Autoklaven eine halbe Stunde lang bei 120° C desinfiziert.

Vorversuche.

Da für die Beurteilung des T. B.-Gehaltes des Fleisches von grofser Bedeutung ist, zu wissen, wie lange in die Blutbahn eingedrungene T. B. im Blute nachzuweisen sind und wo sie bleiben, habe ich bei intravenös mit einer Aufschwemmung von

T. B.-Reinkultur bovinen Ursprunges infizierten Kaninchen, die 3—24 Tage nach der Impfung durch Verbluten getötet wurden, Untersuchungen über den T. B.-Gehalt des Blutes, der Muskeln und der Lymphdrüsen angestellt. Als mafsgebend und beweisend galten bis jetzt allgemein die Untersuchungen von Nocard[1]) und Mac Fadyean[2]). Bei näherer Betrachtung dieser Versuche ergibt sich aber, dafs diese bei unserer jetzigen Kenntnis über das Wesen der Tuberkulose und ihrer Verbreitung im Körper als beweisend nicht angesehen werden können. Namentlich ist die aus dem negativen Ausfall dieser Versuche gezogene Schlufsfolgerung, dafs die T. B. in der Blutbahn sehr bald zugrunde gehen, zum Teil durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen, nicht richtig.

Auf Grund des negativen Ausfalles seiner und anderer Autoren Impfversuche mit Blut und Fleischsaft generell tuberkulöser Kühe führt Nocard (a. a. O. S. 55) aus: »la généralisation, au sens propre du mot, est essentiellement passagère, le sang et le suc musculaire cessant promptement d'être virulents.« Nocard hat nun, um experimentell nachzuweisen, wie lange das Blut und das Muskelgewebe ihre Infektiosität bewahren, Kaninchen intravenös eine T. B.-Aufschwemmung eingespritzt, die Impftiere nach verschiedenen Zeitabschnitten getötet und dann Blut und Muskelsaft auf ihre Virulenz geprüft. Nocard glaubt, festgestellt zu haben, dafs das Blut in wenigen Stunden nach der Einführung von T. B. in die Blutbahn seine Virulenz verliert; er folgert dieses aus folgendem Versuche: In die Ohrvene eines Kaninchens wurde 1 ccm einer T. B.-Bouillonkultur eingespritzt. Vier Stunden nach der Impfung entnahm Nocard unter sterilen Kautelen aus der freigelegten Jugularis des Kaninchens mit einer sterilen Pipette $^1/_2$ ccm Blut und impfte hiermit einen Kolben mit Glyzerinbouillon. Dann entzog er mit einer Pravazschen Spritze aus der Jugularis 1 ccm Blut und spritzte dieses einem anderen Kaninchen in die Randvene des Ohres.

1) Nocard, Bericht des Tub.-Konkresses in Paris 1888, S. 55.
2) Mac Fadeyan a. a. O., S. 273.

Der Bouillonkolben blieb steril, und das mit dem Blut geimpfte Kaninchen zeigte sich bei der drei Monate nach der Impfung vorgenommenen Tötung vollkommen frei von tuberkulösen Veränderungen.

Von der Kultur, die Nocard zu diesem Versuche und den folgenden benutzte, sagt er wörtlich folgendes: »Culture agée de 11 jours, extrêmement riche en bacilles jeunes, non sporulés.« Mit dieser Kultur stellte er folgenden Kontrollversuch an:

1 ccm der T. B-Bouillonkultur wird mit 500 ccm Aqua sterilisata gemischt. Fünf Tropfen dieser Kulturverdünnung werden in einen Kolben mit Glyzerinbouillon übertragen und zwanzig Tropfen einem Kaninchen intravenös injiziert mit folgendem Erfolg:

»Dès le huitième jour, le flacon ensemencé a cultivé abondamment le bacille tuberculeux,« und das Kaninchen starb 19 Tage nach der Impfung an Tuberculose infectieuse, nachdem es 435 g an Gewicht verloren hatte.

Die in gleicher Weise ausgeführten Untersuchungen des Muskelsaftes von Kaninchen, die mit 1 ccm jener T. B.-Kultur intravenös infiziert und nach verschiedenen Zeitabschnitten getötet wurden, ergab, dafs die Muskulatur bereits nach 6 Tagen ihre infektiöse Wirkung verloren hatte. Nocard folgert aus seinen Versuchen, dafs die T.B. durch das Muskelgewebe abgetötet werden, und dafs nur die T. B. lebend bleiben und sich vermehren, welche mit der Blutzirkulation in Organe gelangen, die für die Entwicklung und das Wachstum der T. B. besonders disponiert sind (Lunge, Leber, Milz, Lymphdrüsen etc.).

Aus der Beschreibung der T.B.-Kultur geht aber zweifellos hervor, dafs Nocard zu seinen Versuchen keine Säugetier-T.B.-Kultur, sondern eine Hühner-T.B.-Kultur benutzt hat, und dafs aus diesem Grunde die Nocardschen Versuche als mafsgebend und beweisend nicht länger mehr angesehen werden können. Cornet[1]) hat bereits darauf hingewiesen, dafs die Widersprüche und Mifsverständnisse, welche Ende der achtziger Jahre des vorigen

1) Cornet, Handbuch »Die Tuberkulose«, 2. Aufl., 1907.

Jahrhunderts die aus dem Pasteurschen Institut hervorgegangenen Tuberkulose-Arbeiten hervorgerufen hatten, schliefslich zur allgemeinen Befriedigung ihre Erklärung darin fanden, dafs Nocard und Roux, sowie auch die meisten übrigen französischen Autoren bei ihren Versuchen sich einer Hühner-T. B.-Kultur bedienten, die aus einem tuberkulösen Fasan isoliert worden war, während die deutschen T. B.-Kulturen sich auf menschliche Tuberkulose zurückführen liefsen.

Was nun die ähnlichen Versuche von Mac Fadyean anbelangt, so benutzte dieser zu seinen Versuchen das Blut und den Muskelsaft von drei Pferden, bei denen durch intravenöse Einspritzung von 8 ccm T. B.-haltiger Aufschwemmung von tuberkulösem Eiter aus der Milz eines tuberkulösen Pferdes die Verhältnisse einer akuten generalisierten Tuberkulose hergestellt worden waren. Das 24, 29 und 48 Stunden nach der Infektion aus der Jugularis entnommene Blut, ebenso auch der Fleischsaft, der aus der Brustmuskulatur von den drei nach 10, 17 und 21 Tagen getöteten Pferden gewonnen wurde, zeigte sich bei der Verimpfung auf Meerschweinchen angeblich als nicht virulent.

Die Versuche von Mac Fadyean sind aber ebenfalls als beweisend nicht anzusehen, da die mit dem Blut und dem Muskelsaft geimpften Meerschweinchen viel zu früh, in einem Falle schon nach 21 Tagen, durchschnittlich nach vier Wochen, getötet wurden, also zu einer Zeit, wo bei Verimpfung von wenig T. B. tuberkulöse Veränderungen noch nicht zur Entwicklung gelangt sein konnten. Auch haben Mac Fadyean und ebenso Nocard bei ihren Versuchen nicht berücksichtigt, dafs in die Blutbahn injizierte Bakterien zum weitaus gröfsten Teil im Kapillarnetz der Gewebe zurückgehalten werden und nur bei reichlicher Blutentnahme oder bei vollständigem Ausbluten mobilisiert werden und in dem ausströmenden Blute auftreten. Hiervon kann man sich leicht überzeugen bei Versuchspferden, die zum Zwecke der Immunserumgewinnung mit steigenden Dosen Bouillonkultur intravenös behandelt werden. Entnimmt man kurze Zeit nach der Impfung aus der Jugularis eine Blutprobe, so zeigt sich diese im Kulturversuch selbst bei reichlicher Aussaat steril.

Meine Untersuchungen, die sich, wie bereits erwähnt, auf den T. B.-Gehalt des Blutes, der Muskulatur und der Körperlymphdrüsen bei intravenös mit Rinder-T. B.-Aufschwemmung infizierten Kaninchen erstreckten, haben zu einem entgegengesetzten Resultat, wie Nocard und Mac Fadyean feststellten, geführt. Dieses veranlaſste mich, die Arbeiten der beiden Autoren im Original nachzulesen, und ich erkannte als Ursache des negativen Ausfalles jener bisher maſsgebenden Versuche die oben dargelegten Verhältnisse der Versuchsanordnung. Auf die Untersuchungen des Blutes von intravenös mit T. B. infizierten Kaninchen habe ich bereits im Jahre 1905 in einem für den VIII. internationalen veterinärmedizinischen Kongreſs in Budapest erstatteten Referat kurz Bezug genommen.

Ich injizierte acht Kaninchen in die Randvene des Ohres $1^1/_2$ ccm fein verriebene Emulsion einer Rinder-T. B.-Reinkultur. Die Impfdosis entsprach 1—2 mg feuchter Kulturmasse und hatte innerhalb 24—28 Tagen den Tod ausgewachsener Kaninchen an akuter Miliartuberkulose der Lungen zur Folge. Die infizierten Kaninchen wurden am 3., 6., 7., 12., 15. und 17. Tage nach der Impfung getötet; zwei Tiere starben 24 Tage nach derselben. Die Kaninchen wurden vor der Tötung chloroformiert, die Karotiden oder auch die Schenkelarterie unter sterilen Kautelen in gröſserer Ausdehnung freigelegt und durchgeschnitten. Das ausströmende Blut wurde in einer sterilen Doppelschale aufgefangen, mit einer sterilen Pravazschen Spritze aufgesogen und sofort auf Kaninchen und Meerschweinchen in Dosen von 4—10 ccm subkutan und intramuskulär verimpft. Auſserdem wurden steril entnommene Muskelstückchen und verschiedene Körperlymphdrüsen sowie steril gewonnener Fleischsaft subkutan und intramuskulär und vereinzelt auch intraperitoneal verimpft.

Sämtliche Impftiere sind, sofern sie nicht interkurrent vorzeitig starben, tuberkulös geworden, bis auf mehrere mit Muskelstückchen geimpfte Meerschweinchen, die bei der 8—10 Wochen nach der Impfung vorgenommenen Sektion nicht die Spur von tuberkulösen Veränderungen zeigten. Die Impfstelle war glatt verheilt, das unter die Haut

am Hinterschenkel geschobene Muskelstückchen vollkommen resorbiert, die an der Impfstelle regionär gelegenen Lymphdrüsen waren intakt, und die Impftiere hatten bedeutend an Gewicht zugenommen. In zwei Fällen wurde keines der mit Muskelstückchen geimpften Meerschweinchen tuberkulös, während bei den mit Fleischsaft (4—5 ccm) subkutan geimpften Tieren eine von der Impfstelle ausgehende hochgradige Allgemeintuberkulose sich entwickelte. In den übrigen Fällen, in welchen die Verimpfung der Muskelstückchen ein positives Ergebnis lieferte, wurden jedoch nicht sämtliche Impftiere tuberkulös, wie bei der Impfung mit Blut oder Fleischsaft; in einem Falle wurde von drei Meerschweinchen nur eins tuberkulös. Hierdurch ist bewiesen, dafs entgegen der Ansicht von Forster und von Westenhoeffer (a. a. O.) die Verimpfung des ausgeprefsten Muskelsaftes zum Nachweis von T.B. im Fleisch zuverlässiger ist, als die von Muskelstückchen. Denn der T.B.-Gehalt der Muskulatur ist sehr gering, selbst im Experiment, wo in weitaus gröfserer Zahl T.B. in die Blutbahn eingeführt werden, als je unter natürlichen Verhältnissen in dieser vorkommen, so dafs bei Verimpfung von Muskelstückchen, welche die Gröfse von 1 ccm kaum überschreiten können, in vielen Fällen nicht T.B. genug vorhanden sind, um eine wirksame Infektion herbeizuführen.

In meinen Kaninchenversuchen habe ich bis zum 24. Tage nach der intravenösen Injektion von Rinder-T.B. diese im Blute und Muskelsaft nachweisen können. Die Versuche noch weiter fortzusetzen, um etwa zu sehen, wann die T.B. aus der Blutbahn und somit aus der Muskulatur verschwinden, mufste als aussichtslos erscheinen, da die Lungentuberkulose in der miliaren Form bei den Kaninchen nach Verlauf von vier Wochen einen derartigen Grad der Ausbreitung erreicht hatte, dafs von der Lunge aus ein ständiges Eindringen von T.B. in die Blutbahn als wahrscheinlich angenommen werden mufste. Ich glaube annehmen zu können, dafs bei Kaninchen nach wirksamer intravenöser Injektion mit T.B. das Blut überhaupt nicht mehr T.B.-frei wird und somit bei diesen und bei Meerschweinchen bei vorgeschrittener Tuberkulose das Blut stets T.B. enthält, wenn auch

nicht in der Zahl, dafs man von einer tuberkulösen Septikämie sprechen könnte. Die bei diesen für Tuberkulose hoch empfänglichen Tieren erhaltenen Versuchsresultate lassen sich daher auch nicht ohne weiteres auf das Rind übertragen, das der tuberkulösen Infektion einen bei weitem gröfseren Widerstand entgegensetzt. So viel glaube ich aber bewiesen zu haben, dafs die in die Blutbahn eingedrungenen T. B. nicht in so kurzer Zeit aus der Blutbahn verschwinden, wie man bisher auf Grund der Untersuchungen von Nocard und Mac Fadyean angenommen hat.

Zu demselben Resultat sind Neumann und Wittgenstein[1]) gekommen, die im Weichselbaumschen Institut zu Wien Untersuchungen über das Verhalten der T. B. in den verschiedenen Organen nach intravenöser Injektion anstellten. Sie injizierten bei Hunden in die freigelegte Jugularis 2 ccm einer dichten Emulsion einer T.B.-Reinkultur humanen Ursprunges und konnten bis zum 35. Tage nach der intravenösen Injektion im Blute und in allen übrigen zur Verimpfung gekommenen Organen T. B. nachweisen. Es hat nun Ostertag[2]) in der Fufsnote zu dem Referat der Neumann-Wittgensteinschen Arbeit darauf hingewiesen, dafs das lange Verweilen der T.B. im Körper der Hunde dadurch seine Erklärung findet, dafs die genannten Autoren zu ihren Versuchen »menschliche T.B.« benutzt haben, auf deren langes Verweilen im Körper der Haustiere bei der Schutzimpfung gegen Tuberkulose, ohne makroskopisch nachweisbare Veränderungen zu erzeugen, schon amtlich hingewiesen worden ist. Es können aber T.B. humanen Ursprungs als »artfremd« für den Hund nicht bezeichnet werden, da die für Tuberkulose wenig empfänglichen Hunde am ehesten noch mit diesen infiziert werden können. Anderseits aber stimmen meine an Kaninchen mit Rinder-T.B. erhaltenen Versuchsresultate vollkommen mit den am Hunde mit Menschen-T.B. erzielten überein, so dafs in dem langen Verweilen im Blute und

1) Neumann u. Wittgenstein, Das Verhalten der T.B. in den verschiedenen Organen nach intravenöser Injektion. Wiener klin. Wochenschrift 1906.

2) Ostertag, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1906/07.

in den Organen eine besondere Eigentümlichkeit der vom Menschen abstammenden T.B. nicht erblickt werden kann.

Neuerdings sind Untersuchungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes[1]) über die Haltbarkeit der Menschen-T.B. im Rinderkörper veröffentlicht worden. Es war experimentell zu entscheiden, wie grofs die Gefahr einer Infektion des Fleisches bei Verwendung lebender Menschen-T.B. zum Zwecke der Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose ist, und wie lange sie besteht. In der Muskulatur der Versuchsrinder konnten noch ein Monat nach der Impfung mit Menschen-T.B. (Tauruman) diese durch Verimpfung von Muskelstückchen nachgewiesen werden. Im Blute dahingegen wurden T.B. schon nach acht Tagen nicht mehr gefunden. Auf Grund meiner Untersuchungen bin ich der festen Überzeugung, dafs in den Paralleluntersuchungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes und des Pathologischen Instituts der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin bedeutend länger und in eklatanterer Weise T.B. im Fleische und im Blute der »schutzgeimpften« Rinder nachgewiesen sein würden, wenn anstatt der kleinen Muskelstückchen Fleischsaft (5—8 ccm) und kurz vor dem vollkommenen Ausbluten entnommene Blutproben (2,5 ccm in jede Kniefalte) zur Verimpfung auf Meerschweinchen benutzt worden wären.

Ich bin weit davon entfernt, wie oben bereits angegeben, meinen an Kaninchen erhaltenen Versuchsresultaten und ebenso den von den genannten Wiener Autoren bei Hunden erzielten eine allgemeine Gültigkeit zu vindizieren. In Anbetracht der Untersuchungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes lassen diese Versuchsergebnisse es aber als dringend erforderlich erscheinen, dafs ähnliche Versuche mit Rinder-T.B. bei Rindern und Schweinen zur Ausführung gelangen, damit die für die praktische Fleischbeschau sowohl wie für die Verbreitung der Tuberku-

1) Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt 1908, H. 9. Versuche über die Haltbarkeit der behufs Immunisierung eingespritzten menschlichen T.B. im Körper des Rindes.

lose im Körper höchst wichtige Frage, wie lange nach Einbruch von T.B. in die Blutbahn diese im Blute vorhanden sind, ihre endgültige Erledigung findet. Allerdings werden im Experiment die Verhältnisse der natürlichen Generalisation der Tuberkulose nur unvollkommen wiedergegeben, worauf mit Recht Nocard (a.a.O.) bereits aufmerksam gemacht hat. Im Versuch wird nur einmal eine beträchtliche Menge T.B. in die Blutbahn eingeführt, und durch die Filtration im Kapillarsystem der Organe werden diese allmählich zum gröfsten Teil dem zirkulierenden Blute entzogen. Dahingegen gelangen von gröfseren tuberkulösen Kavernen aus, die zum Einbruch in die Blutbahn geführt haben, wenn auch nicht fortgesetzt, so doch häufig kleinere Schübe von T.B. in das Blut, so dafs die Dauer der Gefahr der Infektiosität des Blutes und der Muskulatur bei progredienter, generalisierter Tuberkulose als eine gröfsere zu betrachten ist.

Über die Resultate der Untersuchungen der Körperlymphdrüsen bei den intravenös infizierten Kaninchen habe ich bereits früher [1]) berichtet. Ich konnte feststellen, dafs gewissermafsen ein Aufsammeln der in die Blutbahn eingeführten T.B. in den Körperlymphdrüsen stattfindet. Die T.B. werden in dem Kapillarsystem der Organe in die Lymphspalten abfiltriert, gelangen mit der Lymphe in die Lymphdrüsen und werden in diesen zurückgehalten. Wenige Tage nach der intravenösen Injektion, meist schon am dritten Tage, sind in sämtlichen Körperlymphdrüsen T.B. nicht nur durch Impfung, sondern auch mikrokopisch nachzuweisen. Die Zahl der T.B. nimmt von Tag zu Tag zu; dieselben liegen vielfach intrazellulär und lassen als Zeichen des Zerfalles und der Abtötung eine allmählich deutlicher in die Erscheinung tretende schwache Färbbarkeit und unterbrochene Färbung (Streptothrixform) erkennen.

Die Anreicherung der T.B. in den Körperlymphdrüsen kam auch bei den Impfungen der Meer-

1) Bongert, Beiträge zur Entstehung der Tuberkulose. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1907, Nr. 28 u. 29. Ref. f. den VIII. internat. Veterinärkongrefs in Budapest 1905.

schweinchen zum Ausdruck. Während die Impfungen mit Blut, Fleischsaft und Lymphdrüsen des in den ersten drei Tagen nach der intravenösen Injektion getöteten Kaninchens noch keinen auffallenden Unterschied untereinander erkennen liefsen, ergaben die Impfungen mit den Lymphdrüsen der später getöteten Kaninchen ein immer mehr abweichendes Resultat. Bereits nach 14 Tagen liefsen die mit vollkommen intakt erscheinenden Lymphdrüsen (Axillar-, Kniefalten-, Kniekehldrüsen) geimpften Meerschweinchen nach Verlauf von 8—10 Tagen durch starke Schwellung der regionären Lymphdrüsen mit Geschwürsbildung an der Impfstelle eine manifeste Impftuberkulose erkennen, während die gleichzeitig mit Blut und Fleischsaft geimpften Tiere noch nicht die Spur von Tuberkulose zeigten. Dementsprechend gingen auch die Lymphdrüsen-Impftiere oft schon nach 4—5 Wochen an hochgradiger Allgemeintuberkulose ein oder zeigten bei gleichzeitiger Tötung der mit Blut oder Muskelsaft geimpften Meerschweinchen eine bei weitem vorgeschrittenere Tuberkulose als letztere. Hieraus geht hervor, dafs die Zahl der T. B. im Blute und in der Muskulatur ständig abnimmt, in den Körperlymphdrüsen aber zunimmt.

Aus diesen Versuchsergebnissen folgerte ich, dafs die aus der Blutbahn in die Lymphspalten abfiltrierten T. B. in den Lymphdrüsen zurückgehalten werden und in diesen — nicht im Blute, wie man bisher angenommen hat — allmählich abgetötet werden und zugrunde gehen. Den experimentellen Beweis, dafs in der Tat in dem Lymphdrüsengewebe eine Abschwächung der Virulenz der T. B. bis zur vollständigen Avirulenz und schliefslichen Abtötung stattfindet, hat Bartel[1]) geliefert. Nur in den Lymphdrüsen kommt es zur Entwicklung tuberkulöser Herde, in welchen die T. B. das Übergewicht über die Lymphdrüsenzellen erlangen.

1) Jul. Bartel, Die Bedeutung der Lymphdrüse als Schutzorgan gegen die Tuberkuloseinfektion. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 41.

Nr. des Versuches	Pathologisch-anatomischer Befund	des Impfmaterials	Versuchstier und Art der Impfung		am	Obduktionsbefund
1 20. XI. 04	9 Jahre alte Kuh, schwarz und weifs, Stern u. Schnibbe. Schlechter Nährzustand. Portaldrüsen faustgrofs, konglomerierte, käsige, zentral erweichte Herde enthaltend. Namentlich um die Leberpforte ist das Lebergewebe mit erbsen- bis kinderkopfgrofsen Käseherden, die in dichten Haufen zusammenliegen, durchsetzt. Hintere Mittelfelldrüse kinderarmstark, total verkäst. In den hinteren Lungenabschnitten finden sich faustgrofse eitrig eingeschmolzene Herde, aufserdem über die übrigen Teile der Lunge zerstreut erbsen- bis haselnufsgrofse trockenkäsige embolische Tuberkel. Bronchialdrüse kartoffelgrofs, verkäst. In den Nieren finden sich isolierte, miliare, zentral verkäste Knötchen in geringer Zahl. Die Retropharyngeal- und Mesenterialdrüsen zum Teil faustgrofs, verkäst. Milz, Euter, Uterus ohne Veränderungen. Linke Bugdrüse tuberkulös, die übrigen Körperlymphdrüsen normal. Das Fleisch wird wegen Abmagerung der Abdeckerei überwiesen.	6 ccm Aufschwemmung des steril aus der Vena axillaris entnommenen Blutes.	Meerschwein Nr. 20 intra peritoneal		24. I. 05	Vollkommen gesund.
		desgl.	Meerschwein Nr. 21 intrap.		24. I. 05	Vollkommen normal.
		6 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 36 intramuskulär		24. I. 05	Normal.
		10 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 37 intrap.		24. I. 05	Normal.
		6 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 40 intra muskulär	21. I. 05		Impfstelle intakt: regionäre Lymphdrüse normal, auch in den übrigen Organen keine tuberkulösen Veränderungen. Todesursache: interkurrent an Pneumonie.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 38	14. I. 05		Impfstelle glatt verheilt. Todesurs.: Gastroenteritis.
		desgl.	Meerschwein Nr. 39	24. XI. 04		Septikämie, von der Impfstelle ausgehend.
2 19. XI. 04	1½ jähriger Bulle, gelbweifs, Kopf weifs. Nährzustand äufserst mittelmäfsig. Ausgebreitete Tuberkulose des Bauch- und Brustfelles und der serösen Organüberzüge. Die hinteren Lungenabschnitte sind mit walnufsgrofsen, eingeschmolzenen	5 ccm Blutaufschwemmung, entsprechend 3 ccm Blut, entnommen	Meerschwein Nr. 22 subkut.	18. I. 05		Tuberkulose der Kniefalten- und Lendendarmbeindrüse, regionär der Impfstelle. Miliartuberkulose der Milz und Leber. Hochgradige Lungentuberku-

	tuberkulösen Herden durchsetzt, die zum Teil mit den Bronchien in Verbindung stehen. Aufserdem finden sich durch die ganze Lunge zerstreut erbsen- bis haselnufsgrofse, embolische tuberkulöse Herde. In der Trachea dicht oberhalb der Bifurkation sind mehrere tub. Geschwüre mit zerfressenen Rändern vorhanden. Die Retropharyngeal- und Mesenterialdrüsen sind nicht tub. erkrankt. Leber, Milz und Nieren sind intakt und nicht geschwollen. Dahingegen besteht eine leichte Schwellung der Körperlymphdrüsen. Muskulatur geringgradig wässerig. **Fleisch als untauglich** zur menschlichen Nahrung der Abdeckerei überwiesen.	aus der Vena axillaris				lose. Konfluenz der miliaren verkästen Herde.
		5 ccm Lymphdrüsenaufschwemmung, hergestellt aus beiden Achsel- und den tiefen Halsdrüsen	Meerschwein Nr. 26 subkut.	7. XII. 04		Keine tub. Veränderungen an der Impfstelle. Todesursache: Gastroenteritis.
		10 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 27 intramuskulär	23. XI. 04		Nekrose an der Impfstelle, Septikämie.
		desgl.	Meerschwein Nr. 28 intramuskulär	23. XI. 04		Desgl.
		Muskelstückchen subkutan am rechten Hinterschenkel	Meerschwein Nr. 29		24. I. 05	Vollkommen gesund. Impfstelle glatt verheilt. Lymphdrüsen intakt.
		desgl.	Meerschwein Nr. 30	20. I. 05		Nicht tuberkulös, Todesursache: Gastroenteritis.
3 19. XI. 04	6 jähr. Kuh, weifs mit schw. Flecken, durchgehende Blesse; Hornbrand HS 24 **Nährzustand schlecht**. Auf dem Bauch- und Brustfell sowie auf den Organüberzügen ein ausgebreiteter frischer, tub. Belag. In den beiderseitigen **hinteren Lungenlappen finden sich mehrere walnufsgrofse eingeschmolzene tub. Herde**, die mit den Bronchien in Verbindung stehen. Aufserdem ist die Lunge mit unzähligen grieskorngrofsen	5 ccm Blutaufschwemmung	Meerschwein Nr. 23 subkut.		24. I. 05	Vollkommen gesund.
		desgl.	Meerschwein Nr. 24 subkut	23. XII. 04		Nicht tuberkulös. Todesursache: Gastroenteritis.
		10 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 31 intramuskulär	23. XI. 04		Nekrose an der Impfstelle, Septikämie.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
19. XI. 04	grauen, zentral getrübten und verkästen Knötchen durchsetzt (abgelaufene Miliartuberkulose). Retropharyngealdrüsen kartoffelgrofs, zentral verkäst. Mesenterialdrüsen geschwollen und mit Käseherden durchsetzt. Die Portaldrüsen enthalten erbsengrofse Tuberkel. Leber und Nieren enthalten zerstreute, reiskorngrofse, verkäste Tuberkel. Milz intakt. Die Fleischlymphdrüsen nicht geschwollen, frei von tuberkulösen Herden. Tuberkulose der Gebärmutterschleimhaut. Es lag also eine abgelaufene Miliartuberkulose vor. Fleisch wegen Abmagerung der Abdekkerei überwiesen.	12 ccm	Meerschwein Nr. 32 intraperitoneal	23. XI. 04		Septikämie.
		8 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 33 intramuskulär	12. XII. 04		Todesursache: Gastroenteritis, keine tub. Veränderungen. Impfstelle intakt.
		Muskelstückchen, etwa $1^1/_2$ ccm grofs	Meerschwein Nr. 34 subkut.	24. XI. 04		Eitrig jauchige Entzündung an der inneren Schenkelfläche und an der unteren Bauchwand.
		desgl.	Meerschwein Nr. 35 subkut.	25. XII. 04		Verheilendes Geschwür an der Impfstelle. Lymphdrüsen intakt. Auch die inneren Organe nicht tuberkulös. Todesursache: Gastroenteritis.
4 3. XII. 04	7 jährige Kuh, rot ohne Abzeichen. Nährzustand schlecht. Lunge in den hinteren Lappen mit haselnufs- bis taubeneigrofsen eingeschmolzenen Käseherden durchsetzt, die z. T. unter sich und mit gröfseren Bronchien in Verbindung stehen. Aufserdem finden sich durch die ganze Lunge zerstreut embolische, runde käsige Herde verschiedener Gröfse und somit verschiedenen Alters. Die Bronchialdrüsen kinderfaustgrofs, verkäst und zentral in Einschmelzung begriffen. Mittelfelldrüsen ebenfalls stark geschwollen und verkäst. Leber stark mit haselnufsgrofsen verkästen Herden durchsetzt, desgl. die Portal-	10 ccm Blut, defibriniert	Meerschwein Nr. 48a intrap.	† nach 12 Stund.		Toxische Bauchfellentzündung. In dem blutigen Bauchhöhleninhalt mikroskopisch Bakterien nicht nachgewiesen.
		desgl.	Meerschwein Nr. 49a intrap.	† nach 12 Stund.		
		desgl.	Meerschwein Nr. 50a intrap.	† nach 12 Stund.		
		nachgeimpft am 4. XII. 04 mit:				
		5 ccm defibriniertem Blut	Meerschwein Nr. 48b subk. rechte Kniefalte	24. I. 05		Nicht tuberkulös, Drüsen an der Impfstelle normal. Todesursache: Gastroenteritis.
		10 ccm defibriniertem Blut, in jede Kniefalte 5 ccm	Meerschwein Nr. 49b subk.		6. II. 05	Nicht tuberkulös. Lymphdrüsen an der Impfstelle intakt. Blut vollkommen resorbiert.

drüsen. Nieren und Milz enthalten vereinzelte erbsengrofse käsig-kalkige Tuberkel. Die retropharyngealen Lymphdrüsen hühnereigrofs, total verkäst und im Zentrum eiterähnlich zerfallen. Die Gekrösdrüsen sind faustgrofs, käsig-eitrig. Die beiderseitigen Lendendarmbeindrüsen sind geschwollen und mit vielen stecknadelkopfgrofsen verkästen Tuberkeln durchsetzt. Die Fleischlymphdrüsen enthalten keine tuberkulösen Herde. Fleisch wegen hochgradiger Abmagerung als untauglich zur menschlichen Nahrung der Abdeckerei überwiesen.	5 ccm Blut, 2,5 ccm in jede Kniefalte	Meerschwein Nr. 50b subk.	22. XII. 04		Blut bis auf Spuren resorbiert. Lymphdrüsen an den Impfstellen leicht geschwollen, jedoch nicht tuberkulös, frei von T. B. Todesursache: Peritonitis und Gastroenteritis.
	Lymphdrüsen-Zerreibung 3 ccm	Meerschwein Nr. 51 subkut.		6. II. 05	Normaler Befund.
	desgl.	Meerschwein Nr. 52 subkut.		6. II. 05	Normal.
	10 ccm Fleischsaft, bereitet aus Hinterschenkelmuskulatur, je 5 ccm in beide Kniefalten eingespritzt	Meerschwein Nr. 55 subkut.		6. II. 05	Vollkommen normal.
	5 ccm Fleischsaft, je 2,5 ccm in jede Kniefalte	Meerschwein Nr. 56 subkut.		6. II. 05	Vollkommen normal.
	10 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 57 intrap.	4. II. 05		Nicht tuberkulös; Todesursache: Gastroenteritis.
	desgl.	Meerschwein Nr. 58 intrap.	25. I. 05		Keine Tuberkulose, Todesursache: Gastroenteritis. Im freien Raum der Bauchhöhle finden sich mehrere flache, linsengrofse Fibringerinnsel als Residuen des eingespritzten Blutes. T. B. in Quetschpräparaten dieser Gerinnsel nicht nachgewiesen.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
3. XII. 04		Fleischstückchen, in jede Kniefalte etwa $^3/_4$ ccm grofs	Meerschwein Nr. 53 subkut.	4. II. 05		Nicht tuberkulös. Impfstellen glatt verheilt. Muskelstückchen resorbiert. Todesursache: Gastroenteritis.
		Fleischstückchen 1 ccm in die rechte Kniefalte	Meerschwein Nr. 54 subkut.	4. II. 05		
5 23. VIII. 05	10 jähr. Kuh, schwarz und weifs, Stern. Nährzustand schlecht. Das Fleisch wegen allgemeiner Tub. und Abmagerung der Abdeckerei zur technischen Verwertung überwiesen. In den Hinterlappen der Lunge befinden sich faustgrofse eingeschmolzene tub. Herde, die mit den Bronchien in Verbindung stehen, und in der Lunge zerstreut embolische, sagokorn- bis erbsengrofse, verkäste Herde in gröfserer Zahl. Aufserdem sind in den hinteren Lungenabschnitten ganze Lungenlobuli verschiedener Gröfse pneumonisch infiltriert und zeigen auf dem Durchschnitt inmitten des dunkelroten, luftleeren Gewebes in gröfserer Anzahl reiskorngrofse, zentral verkäste Knötchen, die im Zerfall begriffen sind. Die Bronchialdrüsen sind kartoffelgrofs, die hintere Mediastinaldrüse kinderarmstark, total verkäst und in Erweichung begriffen.	5 ccm Fleischsaft, gewonnen aus der linksseitigen Ankonäengruppe. Die gleichseitige Bugdrüse tuberkulös erkrankt	Meerschwein Nr. 52 intramuskulär		31. X. 05	Normal.
		desgl.	Meerschwein Nr. 53 intramuskulär		31. X. 05	
		desgl. 6 ccm	Meerschwein Nr. 56 intraperitoneal		31. X. 05	
		Fleischstückchen zirka 1 ccm	Meerschwein Nr. 54 subkut.		31. X. 05	

	Retropharyngealdrüsen hühnereigrofs, total verkäst. Mesenterialdrüsen faustgrofs, verkäst, desgl. die Portaldrüsen. Leber, Milz und Nieren enthalten viele erbsengrofse, verkäste Herde. Die Leber erscheint förmlich mit Tuberkeln übersät. Tuberkulose des Euters in miliarer Form. Die Brustbein-, Hals- und Rückenwirbel in gröfserer Zahl tuberkulös. Fast sämtliche Fleischlymphdrüsen enthalten tuberkulöse Herde von Erbsen- bis Haselnufsgröfse.	desgl.	Meerschwein Nr. 55 subkut.		31. X. 05	Normal.
6 28. X. 05	$4^1/_2$ jähr. schwarzweifse Kuh mit Stern. Nährzustand mittelmäfsig bis schlecht. Ausgebreitete Pleuratuberkulose mit Erkrankung der Lymphdrüsen der oberen und unteren Brustwand. Hochgradige Lungentuberkulose mit umfangreichen, eiterähnlich eingeschmolzenen tuberkulösen Herden. Die retropharyngealen und die subparotidealen Lymphdrüsen stark geschwollen, verkäst und in Einschmelzung begriffen. Die Milz enthält zerstreute, erbsengrofse, verkäste Herde. Aufserdem besteht Tuberkulose des Euters, des Uterus und der Eierstöcke. Die Uterustuberkulose ist embolischer Natur. Beide Uterushörner starrwandig, stark verdickt durch tuberkulöse Infiltration der Muscularis. Das Fleisch wird zur Sterilisation bestimmt.	15 ccm defibrin. Blut	Kaninchen Nr. 10 intrap.	9. XII. 05		Todesursache: Interkurrente Pneumonie in den Hinterlappen. Netzdrüsen, desgl. die Portal- und vorderen Brustwanddrüsen, geschwollen, gelb verfärbt und etwas getrübt, jedoch noch nicht verkäst, lassen in Ausstrichpräparaten T.B. in reichlicher Menge erkennen. Ebenso sind in einem dem Netz adhärierenden, fibrinösen Gerinnsel T.B. in gröfserer Zahl nachzuweisen. Ein in der linken Kniefalte mit einer Netzdrüse, in der rechten mit einer Brustwanddrüse geimpftes Meerschweinchen geht nach Verlauf von 5 Wochen an einer von den Impfstellen ausgehenden Allgemeintuberkulose ein.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
28. X. 05		7,5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 2 intrap.		16. I. 06	Vollkommen gesund.
		5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 1 intramuskulär	27. XII. 05		Todesursache: Gastroenteritis, keine Tuberkulose.
		5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 3 subkut.	9. XII. 05		Desgl.
		5 ccm Fleischsaft, aus der Kniescheibenmuskulatur bereitet.	Meerschwein Nr. 7 intrap.	28. XII. 05		Todesursache: Gastroenteritis haemorrhagica. Netzdrüsen sagokorn- bis erbsengrofs, zentral verkäst. Netz strangartig verdickt. Milz und Leber zerstreute miliare Herde. In den Netzdrüsen mikroskopisch T.B. in grofser Zahl nachgewiesen. Die Weiterverimpfung einer Netzdrüse auf ein Meerschweinchen (Nr. 41) erzeugt generelle Impftuberkulose, der das Tier innerhalb 6 Wochen erliegt.
		5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 10 intramuskulär	28. XI. 05		Todesursache: Gastroenteritis. Tuberkulöse Veränderungen an der Impfstelle nicht nachzuweisen. Lymphdrüsen intakt.
		desgl.	Meerschwein Nr. 11 intramuskulär	25. XI. 05		Kniekehl-, Leisten- und Kniefaltendrüsen sowie die Lendendarmbeindrüsen geschwollen und zentral verkäst. Milz enthält zerstreute miliare Tuberkel. Portaldrüsen geschwollen und verkäst. T. B. in gröfserer Zahl in den Lymphdrüsen, Milz und Portaldrüse mikroskopisch nachgewiesen. Todesursache: Gastroenteritis.
		Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 12 subkut.	4. XII. 05		Impfstelle glatt verheilt, die regionären Lymphdrüsen normal. Todesursache: Gastroenteritis.
		desgl.	Meerschwein Nr. 8		16. I. 06	Vollkommen gesund.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
		4 ccm Lymphdrüsen-zerreibung.	Meerschwein Nr. 13 subkut.	22. XII. 05		Tuberkulöser Abszefs an der Impfstelle, nach aufsen noch nicht durchgebrochen. Verkäsung der Kniefalten-, Leisten- und Kniekehldrüsen. In der Leber und Milz vereinzelte miliare, zentral verkäste Knötchen. Portal- und Netzdrüsen geschwollen. Bronchialdrüsen geschwollen, noch nicht verkäst. In grofser Zahl T.-B. in den verkästen Lymphdrüsen und in der Milz nachgewiesen.
		4 ccm Lymphdrüsen zerreibung	Meerschwein Nr. 14 subkut.	1. XI. 05		Septikämie.
7 29. X. 05	5 jähr., mittelmäfsig bis schlecht genährte Kuh, schwarz, Bauch u. Schwanzspitze weifs, linke Kruppe w. Fleck. Flocke. Ausgebreitete Pleuratuberkulose mit Erkrankung der Brustwanddrüsen, hochgradige Lungentuberkulose mit kartoffelgrofsen, in Erweichung begriffenen Käseherden, die mit den Bronchien in Verbindung stehen. Starke tuberkulöse Erkrankung der Retropharyngeal- und der Mesenterialdrüsen. Ausgebreitete Lebertuberkulose mit starker Erkrankung der Portaldrüsen. In der Milz	20 ccm defibr. Blut	Kaninchen Nr. 11 intrap.	9. XII. 05		Todesursache: interkurrente Pneumonie in den Hinterlappen. In Leber und Milz tuberkulöse Veränderungen makroskopisch nicht erkennbar. Netzdrüsen und die Portaldrüsen etwas geschwollen, gelb verfärbt und zentral getrübt. In diesen und in den vorderen Brustwanddrüsen T.-B. mikroskopisch in gröfserer Zahl nachgewiesen,

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
29. X. 05	zerstreute, erbsengroſse, verkäste Tuberkel. Tuberkulose des zweiten Halswirbels, der unteren Halslymphdrüsen und der beiderseitigen Bugdrüsen. Aus den erweichten tuberkulösen Lungenherden, die stark T.-B.-haltig sind, gelingt die Gewinnung einer üppig wachsenden Reinkultur von T.-B. Das Fleisch wurde als bedingt tauglich der Freibank überwiesen.					ebenso in den hanfkorngroſsen, flachen Fibringerinseln, die sich am Netz befinden.
		10 ccm defibr. Blut	Meerschwein Nr. 6a intrap.	30. X. 05		Todesursache: toxische Peritonitis.
		dgl.	Meerschwein Nl. 6b intrap. nachgeimpft	30. X. 05 abends		Dgl. Vergiftungstod.
		10 ccm defibr. Blut, in jede Kniefalte 5 ccm.	Meerschwein Nr. 9a subkut.	30. X. 05		Dgl.
		dgl.	Meerschwein Nr. 9a nachgeimpft	30. X. 05 abends		Dgl.
		5 ccm defibr. Blut	Meerschwein Nr. 4 intramuskulär		16. I. 05	Vollkommen normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 5 subkut.	7. XI. 05		Walnuſsgroſser Abszeſs an der Impfstelle mit umfangreicher Nekrose. Lymphdrüsen an der Impfstelle normal, Bauchorgane und Lunge intakt.
		3,5 ccm ausgepreſster Fleischsaft	Meerschwein Nr. 19 subkut.	10. I. 06		Generelle Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend. Tub. Geschwür an letzterer mit Schwellung und Verkäsung der regionären Lymphdrüsen.

					T.-B. in grofser Zahl in den tub. Organen nachgewiesen.
	3 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 17 subkut.	16. XII. 05		Tub. Geschwür an der Impfstelle mit Schwellung und zentraler Verkäsung der regionären Lymphdrüsen. Portal- und Netzdrüsen geschwollen und verkäst. Milz mit miliaren Knötchen durchsetzt. Miliartuberkulose der Lunge. Kehlgangslymphdrüsen geschwollen und verkäst. T.-B. nachgewiesen.
	3 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 18 subkut.	8. I. 06		Hochgradige generalisierte Tuberkulose.
	Muskelstückchen, zirka 1 ccm stark.	Meerschwein Nr. 20 subkut.	3. XI. 05		Septikämie.
	dgl.	Meerschwein Nr. 21 subkut.		16. I. 06	Vollkommen gesund, nicht tuberkulös.
	Zerriebene Lymphdrüsen 3 ccm	Meerschwein Nr. 15 subkut.	29. XI. 05		Hochgradige generelle Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend. Tub. Geschwüre und Abszesse an der Impfstelle mit starker Schwellung und Verkäsung der regionären Drüsen. T.-B. in gröfserer Zahl in den tub. Herden nachgewiesen.
	dgl.	Meerschwein Nr. 16 subkut.	27. XI. 05		

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
8. 5. XII. 05	7 Jahre alte, rot u. weiſse Kuh m. Stern. **Nährzustand mittelmäſsig bis schlecht.** Tuberkulose d. Peritonäums und der Pleura in mäſsiger Ausbreitung. **Hochgradige Lungentuberkulose mit strahliger Verkäsung.** Die Lungenherde sind tauben- bis hühnereigroſs, trocken käsig mit strahligem Bau und sind als die total verkästen Lobuli aufzufassen. Einzelne Lungenlobuli sind dunkelrot, pneumonisch infiltriert und mit stecknadelkopfgroſsen verkästen Tuberkeln durchsetzt. Die Bronchial- und die hintere Mittelfelldrüse sind faust- bzw. kinderarmstark, total verkäst und zentral erweicht. Die Retropharyngealdrüsen, die linke subparotideale und obere Halslymphdrüse sind kartoffelgroſs, total verkäst und zentral erweicht. Portaldrüsen stark geschwollen und strahlig verkäst. In der Leber selbst tub. Herde nicht nachzuweisen. Milz enthält isolierte erbsengroſse, die Nieren stecknadelkopfgroſse Tuberkel. **Die Mesenterialdrüsen sind kartoffelgroſs, strahlig verkäst.** Die Lendarmbeindrüsen enthalten je 3 bis 5 sagokorngroſse, käsige Herde. Die übrigen Fleischlymphdrüsen sind bis auf die linke Bugdrüse frei von tub. Herden, ebenso auch die Knochen. **Die tub. Herde sind stark T.-B.-haltig.**	20 ccm defibr. Blut	Kaninchen Nr. 12 intrap.		3. II. 06	Normal.
		10 ccm Blut	Meerschwein Nr. 4 intrap.	6. XII. 05		Toxische Peritonitis. Blut nicht resorbiert.
		5 ccm Blut, in die r. Kniefalte	Meerschwein Nr. 4a subkut.	19. XII. 05		Hämorrh., trockene Nekrose des ganzen Hinterschenkels, an dem das Blut eingeimpft wurde, bis zur Beckenhöhle. Lymphdrüsen der Nachbarschaft leicht geschwollen, jedoch keine T. B. enthaltend.
		3 ccm Lymphdrüsenzerreibung	Meerschwein Nr. 5 subkut.	6. I. 06		Umfangreiche Nekrose an der Impfstelle mit Perforation der Bauchdecken, Peritonitis. T. B. in den regionären Lymphdrüsen nicht nachgewiesen.
		dgl.	Meerschwein Nr. 6 subkut.	9. I. 06		Todesursache: Gastroenteritis, Abszeſs a. d. Impfstelle. Lymphdrüsen an der Impfstelle geschwollen, zentral verkäst. Leber, Milz, Lunge frei von tub. Veränderungen. **T. B. in den verkästen Kniefalten u. Lendendarmbeindrüsen nachgewiesen.**
		dgl. 3 ccm	Meerschwein Nr. 14 intramuskulär		3. II. 06	Vollkommen normal.

Fleisch wegen hochgradiger Abmagerung für untauglich als menschliches Nahrungsmittel erklärt.	dgl. 4 ccm	Meerschwein Nr. 15 intramuskulär	29. I. 06		Hochgradige generelle Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend. T. B. in den tuberkulösen Organen in gröfserer Zahl enthalten.
	dgl. 3 ccm	Meerschwein Nr. 16 intramuskulär		3. II. 06	Impftuberkulose. Lymphdrüsen an der Impfstelle erbsen- bis bohnengrofs, total verkäst. Miliartuberkulose der Milz und Leber. In der Lunge vereinzelte, miliare, zentral verkäste, graue Tuberkel. T. B. nachgewisen.
	4 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 25 intramuskulär		3. II. 06	Normal.
	dgl.	Meerschwein Nr. 26 subkut		3. II. 06	Normal.
	dgl.	Meerschwein Nr. 27 subkut.		3. II. 06	Normal.
	Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 23	8. I. 06		Bauchfellentzündung, Nekrose an der unteren Bauchwand oberhalb der Impfstelle, Ruptur der Bauchdecken und Darmvorfall. Lymphdrüsen an der Impfstelle leicht geschwollen, gelb verfärbt. T. B. in Quetschpräparaten nicht nachgewiesen.
	dgl.	Meerschwein Nr. 24	8. I. 06		Todesursache: Gastroenteritis. Impfstelle glatt verheilt, das unter die Haut geschobene Fleischstückchen vollkommen ohne Reaktion resorbiert.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
9 6. XII. 05	3jähr. schwarz u. weifse Kuh. Nährzustand mittelmäfsig. Ausgebreitete Serosentuberkulose mit Erkrankung der Brustwanddrüsen und der tiefen Halslymphdrüsen. In der Lunge zerstreut erbsengrofse bis haselnufsgrofse, käsige Herde ohne Erweichung. Bronchialdrüsen faustgrofs, total verkäst in strahliger Form. Milz mit vielen erbsen- bis kirschkerngrofsen runden Käseherden durchsetzt. Portaldrüsen stark geschwollen, erbsengrofse Käseherde enthaltend. Die Leber selbst ist mit unregelmäfsigen, streifenförmigen und mit rundlichen Käseherden bis zu Taubeneigröfse durchsetzt. In der Nierenrinde vereinzelte, stecknadelkopfgrofse, verkäste Tuberkel. Die Mesenterialdrüsen, dgl. die Retropharyngealdrüsen stark geschwollen und verkäst. Tuberkulose des Uterus und des Euters samt den supramammären Lymphdrüsen. Die tuberkulösen Herde in der Lunge und in den Mesenterialdrüsen sind stark T. B.-haltig. Das Fleisch wird als bedingt tauglich der Freibank überwiesen. Fleischlymphdrüsen gelangten nicht zur Verimpfung, da dieselben zum gröfsten Teil tuberkulös erkrankt sich zeigten.	20 ccm defibr. Blut	Kaninchen Nr. 13		3. II. 06	Tuberkulose der Leber, Nieren, Netz- u. Portaldrüsen. Die vorderen Brustwanddrüsen stark geschwollen und verkäst. In der Lunge miliare, zentral verkäste Tuberkel. T. B. in gröfserer Zahl nachgewiesen.
		5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 1 subkut.	21. XII. 05		Umfangreiche, trockene Nekrose des Schenkels bis zum Hüftgelenk. Untere Gliedmafse abgefressen. Nekrose u. Perforation der Bauchwand mit Prolapsus des Darmes. Septikämie. T. B. in Quetschpräparaten der geschwollenen Kniefalten- und Lendendarmdrüsen nicht nachgewiesen.
		5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 2 intramuskulär	24. XII. 05		Nekrose an dem geimpften Schenkel bis zum Kniegelenk. Leisten-Lendendarmbeindrüse gelb gefärbt (Blutfarbstoff) jedoch noch nicht getrübt oder verkäst. In Quetschpräparaten der regionären Drüsen isoliert liegende T. B., stellenweise aber auch in kleineren Gruppen und in typischer Lagerung intra-

				zellulär liegend nachgewiesen. Leber, Milz, Lungen noch intakt.
5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 3 intramuskulär		3. II. 06	Vollkommen normal.
5 ccm Fleischsaft, aus den Ankonäen ausgeprefst.	Meerschwein Nr. 17 intramuskulär	29. I. 05		Die Kniekehl-, Leisten- u. Kniefaltendrüsen um das 6fache vergröſsert und total verkäst. Miliartuberkulose der Milz und Leber, Portaldrüse vergröſsert und zentral verkäst. Auſserdem enthält die Leber unregelmäſsige, nekrotische, gelbgrüne Herde. Lunge mit isolierten, grauen, zentral verkästen miliaren Herden durchsetzt.
5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 18 intramuskulär	18. XII. 05		Todesursache: Hämorrhagische Gastroenteritis. Lymphdrüsen an d. Impfstelle leicht markig geschwollen. In Quetschpräparaten derselben T.B. nicht nachgewiesen.
dgl.	Meerschwein Nr. 19 intramuskulär	18. XII. 05		
dgl.	Meerschwein Nr. 22 intramuskulär	30. XII. 05		Todesursache: Gastroenteritis. Die Leisten- und Lendendarmbeindrüse auf der Impfseite geschwollen und zentral in Verkäsung begriffen. In Quetschpräparaten T. B. nachgewiesen. Milz, Leber, Lunge ohne Veränderung.
Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 20 subkut.		3. II. 06	Vollkommen normal. Impfstelle glatt verheilt.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
6. XII. 05		dgl.	Meerschwein Nr. 21 subkut.	9. I. 06		Todesursache: Gastroenteritis. Impfstelle glatt verheilt. Lymphdrüsen normal.
10 7. XII. 05	Schwarzgraue u. weifse Kuh, 7 Jahre alt, **Nährzustand schlecht.** Tuberkulose des Bauch- u. Brustfelles in beschränktem Umfange. **Umfangreiche Lungentuberkulose mit haselnufs- bis taubeneigrofsen erweichten Käseherden in den hinteren Lungenlappen.** Tub. Geschwüre in den Bronchien und in der Trachea. Bronchial- und Mediastinaldrüsen um das 4fache vergröfsert und mit erbsengrofsen Käseherden durchsetzt, dgl. die Retropharyngealdrüsen. Mesenterialdrüsen faustgrofs, käsig, erweicht. Wenig ausgedehnte Tub. der Leber und Milz. Körperlymphdrüsen normal. **Das Fleisch wird wegen tub. Kachexie der Abdeckerei überwiesen. Aus den stark T.B.-haltigen, erweichten Lungenherden gelingt die Reinkultur von T. B.**	20 ccm defibr. Blut	Kaninchen Nr. 14 intrap.	12. XII. 05		Peritonitis u. eitrige Cystitis infolge Verletzung d. Darmes bei der Impfung.
		10 ccm Blut	Meerschwein Nr. 7a intrap.	8. XII. 05		Toxische Peritonitis, Lähmung des Darmes.
		5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 7b subkut.	14. XII. 05		Umfangreiche Nekrose an d. geimpften Schenkel.
		dgl.	Meerschwein Nr. 8 intramuskulär	10. XII. 05		Septikämie u. Nekrose.
		dgl.	Meerschwein Nr. 10 intramuskulär	19. XII. 05		Umfangreiche Nekrose an dem geimpften Schenkel bis auf die Schenkelknochen und bis zum Becken hinaufreichend. In den etwas geschwollenen Lymphdrüsen an der Impfstelle T. B. nicht nachgewiesen.
		3 ccm Lymphdrüsenzerreibung	**Meerschwein Nr. 11 subkut.**	**16. I. 06**		**Hochgradige Tub. der Lymphdrüsen an der Impfstelle. Auch die Kniefalten- und Lendendarmbeindrüse der anderen Seite in beginnender Verkäsung begriffen. Tuberkulose der Leber, Milz und Lunge. T. B. nachgewiesen.**

		dgl.	Meerschwein Nr. 12 subkut.	9. I. 06		Dgl. Generelle Tuberkulose von der Impfstelle ausgehend.
		dgl. 2 ccm	Meerschwein Nr. 13 subkut.	3. I. 06		Dgl. tuberkulös.
		Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 31		3. II. 06	Vollkommen normal. Impfstelle glatt verheilt.
		dgl.	Meerschwein Nr. 32	11. XII. 05		Septikämie.
		4 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 28	18. XII. 05		Gastroenteritis Todesursache. Eiterung an der Impfstelle mit markiger Schwellung der regionären Drüsen. T. B. in diesen nicht nachgewiesen.
		4 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 29 intramuskulär		5. II. 06	Starke Abmagerung. Hochgradige generelle Tuberkulose der Leber, Milz u. Lunge, von der Impfstelle ausgehend. Lymphdrüsen an dieser stark geschwollen und verkäst. T. B. nachgewiesen.
		dgl.	Meerschwein Nr. 30 subkut.	18. XII. 05		Interkurrent wie Meerschwein Nr. 28 an Gastroenteritis.
11 21. I. 06	8jähr. Kuh, weiſs mit schwarzen Flecken, durchgehende Blässe. Nährzustand schlecht. Hochgradige Tuberkulose der Lungen mit Erweichungsherden in den hinteren Lungenpartien. Starke Schwellung und Verkäsung der retropharyngealen u. subparotidealen Lymphdrüsen. Mesenterialdrüsen faustgroſs. Tuberkulose der Leber in mäſsiger Ausbreitung. Die Körperlymphdrüsen	5 ccm Blut in jede Kniefalte	Meerschwein Nr. 67 subkut.		7. IV. 06	Normal.
		2,5 ccm dgl.	Meerschwein Nr. 68		7. IV. 06	Normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 69	8. II. 06		Gastroenteritis. Nicht tuberkulös.
		dgl.	Meerschwein Nr. 70	3. II. 06		Umfangreiche Nekrose an beiden Hinterschenkeln, welche bis auf den

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
21. I. 06	und die Wirbelknochen frei von tub. Herden. Fleisch wegen tuberkulöser Kachexie der Abdeckerei überwiesen.					Femur reicht Todesursache Perforation der Bauchdecken und Darmvorfall.
		10 ccm Blut	Kaninchen Nr. 15 subkut.	16. II. 06		Keine Tuberkulose. Hämorrh. Lungenentzündg.
		Fleischsaft 4 ccm	Meerschwein Nr. 79 intramuskulär	13. III. 06		Nicht tuberkulös. Todesursache: Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 80		7. IV. 06	Normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 81	19. II. 06		Gastroenteritis. Keine Tuberkulose. Impfstelle ohne Veränderungen.
		Lymphdrüsenzerreibung 3 ccm	Meerschwein Nr. 82 subkut.	13. III. 06		Nicht tuberkulös. Todesursache Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 83 subkut.	9. II. 06		Todesursache Gastroenteritis. Nicht tuberkulös.
		dgl.	Meerschwein Nr. 84	26. II. 06		Dgl.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 77 subkut.	28. I. 06		Nekrose an der Impfstelle.
		dgl.	Meerschwein Nr. 78		7. IV. 06	Normal. Impfstelle glatt verheilt.
12 22. I. 06	6 Jahre alte Kuh, weifs mit grofsen, schwarzen Flecken, Stern. **Nährzustand mittelmäfsig. Ausgebreitete Lungen- u. Lebertuberkulose mit faustgrofsen Erweichungsherden.** Die regionären Bronchial-, Mediastinal- u. Portaldrüsen käsig, erweicht. Retropharyngealdrüsen u. Gekrösdrüsen stark vergröfsert, käsig-	4 ccm Fleischsaft, aus der linksseitigen Ankonäengruppe hergestellt.	Meerschwein Nr. 72 intramuskulär	28. II. 06		Nicht tuberkulös. Todesursache Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 73 intramuskulär		7. IV. 06	Vollkommen normal.

	eitrig. In d. Nierenrinde zerstreute, stecknadelkopfgroſse, verkäste Tuberkel. Tuberkulöse Lokalisationen bis Erbsengröſse in beiden Bug- u. in der linken Darmbeindrüse. T. B. in den Lungenherden in mäſsiger Zahl vorhanden. Das Fleisch wird zur Sterilisation bestimmt.	dgl.	Meerschwein Nr. 74 intramuskulär	4. III. 06		Abszeſs an der Impfstelle mit leichter Schwellung der regionären Lymphdrüsen, jedoch ohne Verkäsung. T. B. nicht vorhanden.
		Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 75 subkut.	19. III. 06		Nicht tuberkulös. Impfstelle glatt verheilt. Todesursache Pneumonie.
		dgl.	Meerschwein Nr. 76 subkut.	13. II. 06		Impfstelle glatt verheilt. Todesursache Gastroenteritis. In den regionären Lymphdrüsen. T. B. nicht nachgewiesen.
		linke Axillardrüse, regionär zu dem verimpften Muskel.	Meerschwein Nr. 71 subkut.	25. III. 06		Nicht tuberkulös. Impfstelle glatt verheilt. Pneumonie mit Erguſs in die Brusthöhle Todesursache.
13 5. II. 06	8 Jahre alte Kuh, schwarz u. weiſs mit Stern, linkes Horn verkrüppelt. Nährzustand mittelmäſsig. Die umfangreiche Erkrankung der Leber, der Portaldrüsen und der hinteren Mediastinaldrüse läſst auf eine plazentare Entstehung der Tuberkulose schlieſsen. Die Portaldrüsen doppelt faustgroſs, mit erbsen- bis haselnuſsgroſsen Käseherden durchsetzt, die einen strahligen Bau zeigen. Das Lebergewebe um die Leberpforte herum ebenfalls mit konglomerierten, bis kinderkopfgroſsen Tuberkelmassen durchsetzt, die teilweise in Erweichung begriffen und bindegewebig abgegrenzt sind. Die hintere Mittelfelldrüse und die Bronchialdrüse kinderarmstark bzw. faustgroſs und erbsengroſse isolierte käsige Herde enhaltend. In den hinteren	20 ccm Blut	Kaninchen Nr. 16, subkutan an beiden Hinterschenkeln		7. V. 06.	Die Leisten-, Kniefalten- und Lendendarmbeindrüsen geschwollen und partiell verkäst. Miliartuberkulose der Leber, Schwellung u. Verkäsung der Portaldrüsen. In der Lunge isolierte sagokorngroſse, zentral verkäste Tuberkel. T. B. in groſser Zahl nachgewiesen.
		5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 6 subkut.	1. III. 06		Todesursache: Gastroenteritis. Geringe Schwellung der oberhalb der Impfstelle gelegenen Lymphdrüsen. T. B. durch Weiterimpfung der Drüsen auf ein anderes Meerschweinchen, das generell tuberkulös wird, nachgewiesen.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
5. II. 06	Lungenlappen findet sich ein Höhlensystem von haselnufs- bis taubeneigrofsen, erweichten, tuberkulösen Herden, welche unter sich und mit den Bronchien in Verbindung stehen. In den übrigen Lungenabschnitten sind in gröfserer Anzahl sagokorn- bis erbsengrofse verkäste, embolische Herde vorhanden. In der Rindenschicht beider Nieren sieht man kleine, etwa stecknadelkopfgrofse, zentral verkäste Tuberkel. Aufserdem besteht Tuberkulose der retropharyngealen und mesenterialen Lymphdrüsen, die isolierte erbsengrofse, trocken käsige Herde enthalten, dgl. der linken Kniefaltendrüse und beider supramammären Lymphdrüse. Lungen- und Leberherde stark T. B.-haltig. T. B. gut färbbar. Es gelingt die Reinkultur aus den erweichten Lungenherden. Das Fleisch wird als bedingt tauglich der Freibank überwiesen.	5 ccm Blut	Meerschwein Nr. 7 subkut.	26. II. 06		Nekrose am geimpften Schenkel im mäfsigen Umfange. Tub.-verdächtige Veränderungen an der Impfstelle nicht vorhanden. Todesursache: Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 8 subk.	1. III. 06		Derselbe Befund war Nr. 7.
		dgl.	Meerschwein Nr. 10 subkut.		27. II. 06	Umfangreiche Nekrose am geimpften Schenkel, auf die untere Bauchwand sich erstreckend, Perforation der Bauchwand, Prolapsus des Darmes. Leistendrüse und Lendendarmbeindrüse geschwollen. T. B. in geringer Zahl im Quetschpräparat nachgewiesen. Weiterverimpfung der Drüsen auf ein anderes Meerschweinchen macht dieses generell tuberkulös.
		Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 11 subkut.		7. IV. 06	Impfstelle glatt verheilt. Keine Tuberkulose.
		dgl.	Meerschwein Nr. 12	20. II. 06		Gastroenteritis. Impfstelle verheilt, nicht tuberkulös.
		4 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 15	3. IV. 06		Ausgebreitete Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend.

		4 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 16 subkut.		7. IV. 06	**Hochgradige generelle Tuberkulose,** von der Impfstelle ausgehend.
		5,5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 17	18. II. 06		Todesursache *Gastroenteritis. An der Impfstelle* etwas *eitrig-schleimige Flüssigkeit. T.B. i Quetsch*präparaten der Lymphdrüsen nicht nachgewiesen.
		3 ccm Lymphdrüsenaufschwemmung	Meerschwein Nr. 13 subkut.	2. IV. 06		Generalisierte Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend. T. B. im Abszefs an der Impfstelle und in der Leistendrüse und Milz in gröfserer Zahl nachgewiesen.
		dgl.	Meerschwein Nr. 14.	20. II. 06		Gastroenteritis, keine tub. Veränderungen.
14. 9. IV. 06	3jähr. Ochse, dunkelrot, Kopf ohne Abzeichen. Nährzustand ziemlich gut: Starke Pleuratuberkulose mit Erkrankung der unteren Brustwanddrüsen. Die Lungen enthalten in den hinteren Abschnitten mehrere erbsen- bis haselnufsgrofse trocken-käsige, runde Herde. **Bronchial- u. Mediastinaldrüsen** etwas geschwollen, mit isolierten, erbsengrofsen, verkästen Tuberkeln durchsetzt. Die Retropharyngealdrüsen pflaumengrofs, zentral verkäst. Ausgebreitete Tuberkulose der Mesenterialdrüsen. Dieselben sind kinderfaustgrofs, zentral verkäst, peripher bindegewebig induriert und teilweise verkalkt. Portal-	je 5 ccm Fleischsaft, aus der linksseitigen Ankonäengruppe ausgeprefst.	Meerschwein Nr. 50 intramuskulär		5. VII. 06	Am 5. VI. 06 getötet, sämtlich gesund und bedeutend an Gewicht zugenommen.
		dgl.	Meerschwein Nr. 51 intramuskulär		5. VII. 06	
		dgl.	Meerschwein Nr. 48		5. VII. 06	
		dgl.	Meerschwein Nr. 49		5. VII. 06	

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
9. IV. 06	drüsen stark geschwollen und verkäst. In der Leber selbst tuberkulöse Herde nicht vorhanden. In der Nierenrinde mehrere stecknadelkopfgrofse, trockenkäsige Tuberkel. Nierendrüsen geschwollen und verkäst. Die linke tiefe Halsdrüse, die linksseitige Bugdrüse und die linksseitigen Brustwanddrüsen geschwollen und durchsetzt mit erbsen- bis haselnufsgrofsen Käseherden von mörtelähnlicher Beschaffenheit. Die übrigen Körperlymphdrüsen sind frei von tub. Lokalisationen. Es wird aus der Ankonäengruppe des linken Vorderviertels, das wegen Erkrankung der Brustwand-, Hals- und Bugdrüse zur Sterilisation (d. h. bedingt tauglich) bestimmt wird, der Fleischsaft bereitet und die zu verimpfenden Fleischstückchen entnommen. Die 3 übrigen Viertel werden wegen starker Ausbreitung der Tuberkulose als »m«, d. i. im rohen Zustand, auf der Freibank verkauft.	Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 46		5. VII. 06	Impfstelle glatt verheilt, Fleischstückchen vollkommen resorbiert, nicht tuberkulös.
		dgl.	Meerschwein Nr. 47		5. VII. 06	
15 26. V. 06	4jähr., gut genährter Ochse mit enterogener tuberkulöser Infektion, die zu Erkrankung fast sämtlicher Organe und verschiedener Fleischlymphdrüsen geführt hat. Gekrösdrüsen kartoffelgrofs, mit erbsen- bis haselnufsgrofsen, isolierten Käseherden von festweicher Konsistenz durchsetzt. In Leber, Milz	7 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 71 intramuskulär		4. IX. 06	Vollkommen gesund.
		dgl.	Meerschwein Nr. 73		4. IX. 06	

	zerstreute, erbsengrofse, isolierte Tuberkel. Portaldrüsen kartoffelgrofs, ebenfalls mit isolierten, erbsengrofsen, trocken-käsigen Herden durchsetzt. Linke Nierendrüse geschwollen und verkäst. In der linken Niere befindet sich ein faustgrofser, total verkäster und verkalkter, tuberkulöser Herd, der aus 2 Renculi entstanden ist. Die Bronchialdrüsen geschwollen, mehrere isolierte, erbsengrofse, trockene Käseherde enthaltend. In der Lunge selbst sind nur 3 erbsengrofse bis haselnufsgrofse, bindegewebig abgegrenzte, trockenkäsige Herde nachzuweisen. Beide Kniefaltendrüsen und die rechte Bugdrüse geschwollen und enthalten mehrere erbsengrofse, trockene Käseherde. Ebenso erhält der 7. Rückenwirbel isolierte, erbsengrofse trockenkäsige Herde. Es werden Fleischsaft und Muskelstückchen aus der rechten Oberschenkelmuskulatur und die beiderseitigen Kniekehldrüsen verimpft. Das Fleisch des gut genährten Ochsen wird den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend zur Sterilisation (-bedingt tauglich) der Freibank überwiesen.	dgl.	Meerschwein Nr. 72	17. VI. 06		Keine Tuberkulose. Gastroenteritis Todesursache.
		dgl.	Meerschwein Nr. 74		4. IX. 06	Vollkommen gesund.
		Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 75	27. VIII. 06		Nicht tuberkulös. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 76		4. IX. 06	Gesund. Impfstelle glatt verheilt.
		3 ccm zerriebene Lymphdrüsen.	Meerschwein Nr. 77		4. IX. 06	Normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 79	26. VIII. 06		Keine Tuberkulose. Todesursache Gastroenteritis.
16 29. V. 06	5 Jahre alter Ochse, silbergrau u. weifs, Nährzustand noch gut zu nennen. Ausgebreitete Serosentuberkulose. In Lunge, Leber, Milz und Nieren finden sich erbsen- bis haselnufsgrofse, runde, trockenkäsige Herde, die keine Tendenz zur Konfluenz zeigen. Die	7 ccm Fleischsaft, hergestellt aus d. rechtsseitigen Ankonäengruppe.	Meerschwein Nr. 87 subkut.	24. VIII. 06		Keine Tuberkulose. Pneumonie Todesursache.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
29. V. 06	Retropharyngeal-, Subparotideal-, die oberen und unteren Halslymphdrüsen und sämtl. Mesenterialdrüsen sind stark geschwollen und mit ebensolchen isolierten, trockenen, käsigen Herden durchsetzt. Im 7. Halswirbel enthält die Spongiosa mehrere Käseherde. Beide Bugdrüsen stark geschwollen, viele trokkene Käseherde enthaltend. T. B. in den tuberkulösen Herden äufserst spärlich vorhanden. Die beiden Vorderviertel und der Kopf werden nach Beseitigung der kranken Teile als bedingt tauglich (zur Sterilisation), die Hinterviertel als minderwertig der Freibank überwiesen. Es werden verimpft: Fleischsaft, bereitet aus der Ankonäengruppe des rechten Vorderschenkels und die vollkommenen normalen Achseldrüsen.	dgl.	Meerschwein Nr. 88 subkut.	27. VIII. 06		Keine Tuberknlose. Todesursache Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 89 subkut.		6. IX. 06	Vollkommen gesund.
		dgl.	Meerschwein Nr. 90 subkut.		6. IX. 06	
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 91 subkut.		6. IX. 06	Vollkommen gesund.
		dgl.	Meerschwein Nr. 92 subkut.		6. IX. 06	
		3 ccm Aufschwemmung der zerriebenen Achseldrüsen	Meerschwein Nr. 93 subkut.	2. VII. 06		Abgekapselter Abszefs an der Impfstelle, Kniefaltendrüse nur wenig geschwollen, nicht verkäst. Im Abszefseiter Diplokokken, lange Fadenbakterien, jedoch keine T. B. nachgewiesen, ebenso auch in der Kniefaltendrüse nicht. Leber, Milz, Lunge normal. Todesursache: Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 94 subkut.		6. IX. 06	Vollkommen normal.
17 6. VI. 06	6 jähr. Kuh, gelbweifs mit durchgehender Blässe. Nährzustand mittelmäfsig bis schlecht. Ausgebreitete Tuberkulose des Brust- u. Bauchfelles samt der Organüberzüge. Die beiderseitigen Brustwand- und tiefen Halslymphdrüsen geschwollen und verkäst.	5 ccm Fleischsaft, aus den linksseitigen Ankonäen hergestellt.	Meerschwein Nr. 5 subkut.		3. IX. 06	Normal.

	Hochgradige Lungentuberkulose mit Erweichungsherden in den hinteren Lungenlappen. Über die Lunge zerstreut, finden sich verschieden grofse (alte) embolische Tuberkel. Die jüngsten sind sagokorngrofs, grau durchscheinend, zentral verkäst. Die retropharyngealen Lymphdrüsen sind hühnereigrofs, enthalten erbsengrofse Käseherde. Die Mesenterialdrüsen sind kartoffelgrofs, zentral käsig erweicht. In Leber, Milz, Nieren finden sich verschiedenalterige embolische Tuberkel. Tuberkulose des Euters und beider Bugdrüsen. T. B. in Streptothrixform in gröfserer Zahl in den erweichten Lungenherden nachgewiesen. Kultur gelingt nicht. Das Fleisch wird nach Beseitigung der kranken Teile zur Sterilisation der Freibank überwiesen.	dgl.	Meerschwein Nr. 6 subkut.	24. VI. 06		Nicht tuberkulös. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 7	12. VI. 06		Nekrose an der Impfstelle Septikämie.
		dgl.	Meerschwein Nr. 8		3. IX. 06	Normal.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 12		3. IX. 06	Normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 13	2. IX. 06		Nicht tuberkulös. Todesursache Gastroenteritis.
		Aufschwemmung der zerriebenen Achseldrüsen	Meerschwein Nr. 10		3. IX. 06	Normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 11		3. IX. 06	Normal.
18 18. X. 06	7 jähr. schwarzweifse Kuh mit Stern, im mittelmäfsigen bis schlechten Nährzustand. Hochgradige Lungen- und Lebertuberkulose mit ihren zugehörigen Lymphdrüsen. In Lunge u. Leber faustgrofse Erweichungsherde. Milz und Nieren reiskorn- bis erbsengrofse embolische Herde. Retropharyngeal- und Mesenterialdrüsen hühnerei- bis kartoffelgrofs, total verkäst und in Erweichung begriffen. Der dritte Halswirbel enthält einen kartoffelgrofsen, tuberkulösen Herd. Tuberkulose beider Bugdrüsen und der unteren Halslymphdrüsen. Das Fleisch wird zur Sterili-	5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 3 subkut.		20. I. 07	Hochgradige generelle Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend.
		6 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 4 intraperitoneal.	18. I. 07		Hochgradige Allgemeintub. der Leber, Milz u. Lunge. Netzdrüsen erbsengrofs, Portaldrüsen bohnengrofs verkäst.
		7 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 5 intraperitoneal		20. I. 07	Dgl. tub.
		Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 1		20. I. 07	Normal.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
18. X. 06	sation der Freibank überwiesen. Die erweichten Lungen- und Leberherde sind stark T.-B.-haltig. Es gelingt aus den erweichten Lungenherden die Gewinnung einer T.-B.-Reinkultur.	Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 2 subkut.		20. I. 07	Normal.
19 23. X. 06	3 jähr. schwarzweiſse Kuh im mittelmäſsigen Nährzustand. Intestinale tuberkulöse Infektion. Hochgradige tub. Erkrankung der Mesenterialdrüsen, der retropharyngealen und der linksseitigen subparotidealen Lymphdrüsen. In den Lungen zerstreut embolische Herde von Erbsen- bis Haselnuſsgröſse und trockenkäsiger Konsistenz. Bronchial- und Mediastinaldrüsen mit erbsengroſsen Käseherden durchsetzt. In den Ausstrichpräparaten der Lunge nur ganz vereinzelte T.-B. nachgewiesen. Das Fleisch wegen wässeriger Beschaffenheit und Tub. in mäſsiger Ausbreitung als minderwertig der Freibank überwiesen.	4 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 7 klein, subkut.		20. II. 07	Vollkommen gesund.
		5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 8 subkut.		20. II. 07	
		7 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 11 klein. intraperitoneal	24. X. 06		Intoxikation. Peritonitis.
		Fleischstückchen	Meerschwein Nr. 95 subkut.		20. II. 07	Impfstelle glatt verheilt, nicht tuberkulös.
		dgl.	Meerschwein Nr. 10		20. II. 07	
		6 ccm Lymphdrüsenaufschwemmung.	Meerschwein Nr. 50	25. X. 06		Nekrose an der Impfstelle. Septikämie.
		dgl. 6 ccm	Meerschwein Nr. 52	25. X. 06		
20 15. XII. 06	8 jähr. Ochse, weiſs mit roten Flecken, Kopf weiſs. Nährzustand mittelmäſsig. Ausgebreitete Tuberkulose der Bauch- und Brusthöhle mit Er-	4 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 26	9. III. 06		Keine Tub. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 27	12. III. 06		Keine Tub. Gastroenteritis hämorrhagica, Ulcus

	krankung der unteren Brustwanddrüsen und der linksseitigen tiefen Halslymphdrüse. Herz mit Perikard durch tub. Auflagerungen verwachsen. Lunge und Leber sowie deren regionäre Lymphdrüsen mit haselnuſs- bis hühnereigroſsen tuberkulösen Herden durchsetzt, die eine strahlige Verkäsung zeigen. Die gröſseren Herde, namentlich die in den hinteren Lungenlappen, im Zerfall begriffen. Kopfdrüsen und Mesenterialdrüsen stark vergröſsert und strahlig verkäst. In der Rindenschicht beider Nieren finden sich in gröſserer Zahl stecknadelkopfgroſse, zentral verkäste Herde. Tuberkulose des dritten Halswirbels und der linken Bugdrüse. Die übrigen Fleischlymphdrüsen normal. Die Lungen- und Leberherde stark T. B.-haltig. Die vier Viertel werden zur Sterilisation (= als bedingt tauglich) der Freibank überwiesen.					perforans mit adhäsiver fibrinöser Peritonitis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 28	6. III. 06		Keine Tub. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 29	29. I. 06		Keine Tub. Gastroenteritis.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 24		4. IV. 07	Vollkommen gesund.
		dgl.	Meerschwein Nr. 25	28. XII. 06		Impfstelle glatt verheilt, nicht tuberkulös. Gastroenteritis.
		3 ccm Lymphdrüsenaufschwemmung, aus Kniekehl- und Kniefaltendrüse hergestellt.	Meerschwein Nr. 30	2. II. 07		Hochgradige generelle Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend.
		dgl.	Meerschwein Nr. 31	28. XII. 06		Gastroenteritis. Lymphdrüsen etwas markig geschwollen, T.-B. nicht nachgewiesen.
			Meerschwein Nr. 32	7. II. 07		Hochgradige generelle Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend.
21 17. XII. 06	6 jähr. Kuh, schwarzweiſs, Stern und Schnibbe. Nährzustand mittelmäſsig. Pleura mittelstark erkrankt. In Lunge und Leber tub. Herde bis zu Kartoffelgröſse mit strahliger Verkäsung. Die Portaldrüsen sowie die Bronchial- und Mediastinaldrüsen sind um das Zehnfache vergröſsert und fast total verkäst. Die	je 5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 34 subkut.		6. III. 07	Hochgradige generelle Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend.
		dgl.	Meerschwein Nr. 35	5. II. 07		Tub. Geschwür an der Impfstelle.
		dgl.	Meerschwein Nr. 36		6. III. 07	Nicht tuberkulös. Todesursache Gastroenteritis.
						Hochgradige generelle Tuberkulose, von

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
17. XII. 06	größeren Lungenherde sind im Zerfall begriffen. In der Nierenrinde sagokorngroße, zerstreute, zentral verkäste Tuberkel. Mesenterialdrüsen kartoffelgroß, Retropharyngealdrüsen pflaumengroß, in toto strahlig verkäst. Die größeren Gekrösdrüsen zentral im Zerfall begriffen. Die linke Kniefaltendrüse tuberkulös, die übrigen Körperlymphdrüsen makroskopisch normal. Die tub. Herde sind stark T. B.-haltig. Es gelingt die Reinkultur aus der Lunge. Fleisch der Freibank zur Sterilisation überwiesen.					der Impfstelle ausgehend. Kniefaltendrüsen beiderseitig erbsengroß, total verkäst, dgl. die rechtsseitige Leisten- und Lendendrüse. Milz um das Sechsfache vergrößert und mit vielen tub. Herden durchsetzt, die in Konfluenz begriffen sind. In Leber und Lunge zerstreute miliare, zentral verkäste Herde. Portal- und Bronchialdrüsen geschwollen und verkäst.
		dgl.	Meerschwein Nr. 37	24. II. 07		Hochgradige Tuberkulose wie Nr. 36.
		4 ccm Lymphdrüsenaufschwemmung	Meerschwein Nr. 38	1. I. 07		Gastroenterit. Schwellung der Lymphdrüsen an der Impfstelle. T.-B. in denselben durch Quetschpräparate in geringer Menge nachgewiesen.
		4 ccm Lymphdrüsenaufschwemmung	Meerschwein Nr. 39		6. III. 07	Hochgradige generalisierte Tuberkulose wie Meerschwein Nr. 36
		dgl.	Meerschwein Nr. 42	19. XII. 06		Septikämie.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 41	7. II. 07		Todesursache Gastroenteritis. Großer Absceß

					an der Impfstelle, markige Schwellung der regionären Lymphdrüsen. T. B. in diesen nicht nachgewiesen.
		dgl.	Meerschwein Nr. 40	20. XII. 06	Septikämie.
22 24. XII. 06	5 Jahre alte, rot und weiſse Kuh mit durchgehender Blässe. Mittelmäſsig genährt. Mäſsig ausgebreitete Pleuratuberkulose. Hochgradige Lungentuberkulose mit haselnuſs- bis faustgroſsen, strahlig verkästen, tuberkulösen Herden. Bronchial und Mediastinaldrüsen stark geschwollen und in toto strahlig verkäst. Embolische Herde in gröſserer Zahl in Leber, Milz und Nieren. Mesenterialdrüsen sämtlich tuberkulös, faustgroſs und strahlig verkäst. Hochgradige Eutertuberkulose. Tuberkulose der Euter- und der Lendendarmbeindrüsen und Nierendrüsen. Die übrigen Körperlymphdrüsen normal aussehend. Die Lungen- und Leberherde stark T. B.-haltig. Es gelingt die Reinkultur direkt aus den Lungen- und den Mesenterialdrüsen. Das Fleisch der Kuh wird zur Sterilisation (= bedingt tauglich) der Freibank überwiesen.	5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 46	27. XII. 06	Nekrose an der Impfstelle, Septikämie.
		dgl.	Meerschwein Nr. 47	26. I. 06	Tuberkulöser Abszeſs an der Impfstelle, Schwellung und Verkäsung der Leisten-, Kniefalten- und Lendendarmbeindrüsen. Miliare, zerstreute Tuberkel in Leber und Milz. Lunge noch intakt. T. B. in gröſserer Zahl in den verkästen Drüsen und in der Milz nachgewiesen.
		dgl.	Meerschwein Nr. 48	14. II. 06	Hochgradige generelle Tuberkulose von der Impfstelle ausgehend.
		dgl.	Meerschwein Nr. 49	27. XII. 06	Interkurrent an Gastroenteritis.
		10 ccm Fleischsaft, in jede Kniefalte 5 ccm	Kaninchen Nr. 17	11. II. 06	Keine Tuberkulose. Todesursache blutige Darmentzündung und Kiefernekrose.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 52	26. XII. 06	Gastroenteritis. Septikämie.
		dgl.	Meerschwein Nr. 53	31. XII. 06	
		Lymphdrüsenzerreibung 5 ccm	Meerschwein Nr. 50	26. XII. 06	Septikämie.
		dgl.	Meerschwein Nr. 51	26. XII. 06	

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
23 27. XII. 06	5 Jahre alte, schwarz und weifse Kuh mit Stern im mittelmäfsigen Nährzustand. Mäfsig ausgebreitete Tuberkulose des Bauch- und Brustfelles und der Organüberzüge. Tuberkulose der Lunge, geringgradig: vereinzelte, trockenkäsige, zum Teil verkalkte, erbsen- bis haselnufsgrofse Herde im Lungenparenchym und in den Bronchial- und Mediastinaldrüsen. Mehrere Gekröslymphdrüsen geschwollen und mit erbsengrofsen Tuberkeln durchsetzt. Im 3. Brustbeinwirbel findet sich ein faustgrofser, verkäster, zum Teil verkalkter tub. Herd. Rechte Bugdrüse, beide Achsel- und beide tiefe Halsdrüsen tuberkulös. T. B. in den Lungenherden mikroskopisch nicht nachweisbar. Die Vorderviertel werden als bedingt tauglich erklärt, die Hinterviertel nach Beseitigung der erkrankten Teile zum freien Verkehr zugelassen.	5 ccm Fleischsaft, aus der rechtsseitigen Ankonäengruppe ausgeprefst.	Meerschwein Nr. 58	11. III. 07		Vollkommen gesund. Gastroenteritis.
			Meerschwein Nr. 54	27. II. 07		Nicht tuberkulös. Gastroenteritis.
			dgl.			
		dgl.	Meerschwein Nr. 55		24. III. 07	Vollkommen gesund.
		dgl.	Meerschwein Nr. 56	7. III. 07		Nicht tuberkulös. Interkurrent † a. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 57		24. III. 07	Vollkommen gesund.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 59	31. I. 07		Nicht tuberkulös. Impfstelle glatt verheilt. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 60		24. III. 07	Normal.
24 12. I. 07	2 jähriger Ochse, schwarz, Bauch, Schwanzspitze weifs. Kruppe w. Fleck. Stern. Nährzustand mittelmäfsig gut. Ausgebreitete, frische Serosentuberkulose der Bauch- und Bauchhöhle. Die Mesenterial- und die Retropharyngealdrü-	Fleischsaft 5 ccm	Meerschwein Nr. 67 subkut.		7. III. 07	Generalisierte Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend.
		dgl.	Meerschwein Nr. 61	23. I. 07		Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 62	23. I. 07		

	sen faustgrofs, strahlig verkäst. Bronchial- und Mediastinaldrüsen um das 6—10fache vergröfsert und mit erbsen- bis haselnufsgrofsen, trockenen, tuberkulösen Herden durchsetzt, die eine strahlige Struktur zeigen. In beiden Lungen finden sich zerstreute sagokorn- bis erbsengrofse, verkäste Tuberkel. In den Nieren ebenfalls embolische Herde verschiedener Gröfse. Leber und Milz frei von makroskopisch erkennbaren tuberkulösen Veränderungen, ebenso auch die Körperlymphdrüsen. Fleisch zur Sterilisation bestimmt.	Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 65	21. I. 07		Umfangreiche Nekrose an der Impfstelle. Septikämie.
		dgl.	Meerschwein Nr. 66	21. I. 07		
		3 ccm Aufschwemmung der zerriebenen Lymphdrüsen	Meerschwein Nr. 63	22. II. 07		Generalisierte Tuberkulose. † interkurrent an Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 64	22. II. 07		Tuberkulose von der Impfstelle ausgehend. Gastroenteritis.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 68	2. II. 07		Impfstelle glatt verheilt. Keine tub. Veränderungen an der Impfstelle, † interkurrent an Gastroenteritis.
25 18. III. 07	10 Jahre alte Kuh, weifs mit hellgrauen Flecken, Stern. Nährzustand mittelmäfsig. Miliartuberkulose der Lunge ohne einen zweifelsfrei erkennbaren Primärherd, von dem der Einbruch in die Blutbahn stattgefunden haben könnte. Lunge mit miliaren und submiliaren, grauen, durchscheinenden Knötchen übersät. Lunge puffig, gröfser wie gewöhnlich. Aufserdem finden sich im Lungengewebe vereinzelte gröfsere bis haselnufsgrofse trocken käsige, embolische Herde. Bronchialdrüse kartoffelgrofs mit erbsen- und haselnufsgrofsen Käseherden durchsetzt. Die Mediastinaldrüsen enthalten mehrere sagokorngrofse	4,5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 3 subkut.	3. V. 07		Käsiges Gerinnsel an der Impfstelle von der Gröfse einer flachen Linse. Lymphdrüsen leicht geschwollen, jedoch nicht verkäst. Milz um das Doppelte vergröfsert, Malpighischen Körperchen leicht geschwollen. In Quetschpräparaten von dem käsigen Gerinnsel und von den regionären Lymphdrüsen T.B. nachgewiesen.
		5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 4 subkut.		22. VII. 07	Vollkommen normal.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
18. III. 07	verkäste Herde. Die Leber, Milz, Nieren ohne tub. Veränderungen, dgl. Euter, Mesenterialdrüsen und die übrigen Körperlymphdrüsen. Das Fleisch wird als bedingt tauglich der Freibank überwiesen.	5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 5 intraperit.		22. VII. 07	Keine Tuberkulose. In der Bauchhöhle ein käsiges Gerinnsel, in d. T. B. nicht nachgewiesen wurden.
		7 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 6 intraperit.	2. IV. 07		Gastroenteritis. Verschiedene käsige Gerinnsel in der Bauchhöhle, in dem ebenso wie in den Netzdrüsen T. B. nicht nachgewiesen wurden.
		5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 7 sukut.	10. IV. 07		Interkurrent an Gastroenteritis. Abszeſs an der Impfstelle mit Bakteriengemisch. Lymphdrüsen an der Impfstelle geschwollen. In diesen T. B. mikroskopisch und durch Weiterimpfung nachgewiesen.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 1		4. VII. 07	Hochgradige generelle Tuberkulose.
		dgl.	Meerschwein Nr. 2	20. VII. 07		Ebenfalls hochgradig tuberkulös.
		Lymphdrüsen Aufschwemmung 4 ccm	Meerschwein Nr. 11 subkut.	19. III. 07		Nekrose an der Impfstelle.
		dgl.	Meerschwein Nr. 12	19. III. 07		

26 3. VI. 08	3jähr. Ochse, schwarz und weiſs. Stern. Nährzustand mittelmäſsig. Bronchialdrüse enthält 3 erbsengroſse, isolierte, trocken-käsige Tuberkel. Im Lungenparenchym selbst keine tuberkulösen Herde vorhanden, ebenso auch nicht in der Mittelfelldrüse. Leber, Milz, Nieren, Darm und Gekrösdrüsen ohne tuberkulöse Veränderungen. Am oberen Ende des linken Vorarmes findet sich ein kartoffelgroſser, tuberkulöser Herd, der in der Diploë des äuſseren Gelenkknorrens seine Lage hat, mit der Haut verwachsen war u. durch eine talergroſse, festweiche Anschwellung an der äuſseren Fläche des Ellenbogengelenkes sich bemerkbar gemacht hatte. Die regionäre Achsel- und Bugdrüse zeigen keine tuberkulösen Veränderungen. Dahingegen sind in den gleichseitigen tiefen Halslymphdrüsen mehrere erbsengroſse, tub. Herde enthalten. T. B. in geringer Zahl in dem Knochenherd und in den tub. Drüsen nachgewiesen. Das linke Vorderviertel wird zur Sterilisation, die übrigen 3 Viertel und der Kopf als minderwertig der Freibank überwiesen.	5 ccm Fleischsaft, bereitet aus der linken Ankonäengruppe	Meerschwein Nr. 81 subkut.		6. IX. 08	Vollkommen gesund.
		dgl.	Meerschwein Nr. 82	30. VII. 08		Keine Tuberkulose. Todesursache interkurrente Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 83		6. IX. 08	Vollkommen gesund.
		Muskelstückchen aus dem inneren Beuger des Vorarmes, unmittelbar dem tub. Knochenherd anliegend.	Meerschwein Nr. 84	14. VIII. 08		Impfstelle glatt verheilt. Keine Tuberkulose. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 80		6. IX. 08	Vollkommen gesund.
27	Kuh, 7jährig, weiſs mit kleinen schwarzen Flecken. Vorderkopf weiſs	5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 85		6. IX. 08	V...

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Pathologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
8. VI. 08	drüsen. In den hinteren Lungenlappen viele kleine, etwa haselnufsgrofse, mit den Bronchien in Verbindung stehende und in eiterähnlicher Einschmelzung begriffene tuberkulöse Herde. Aufserdem finden sich, über die Lunge zerstreut, erbsengrofse, embolische, trockenkäsige Herde. Die Körperlymphdrüsen sind frei von tuberkulösen Lokalisationen. In der erweichten Lungenherden T. B. in gröfserer Zahl vorhanden. Fleisch als bedingt tauglich der Freibank übergeben.	Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 87		6. IX. 08	Vollkommen gesund.
28 15. I. 06	3 jähriges männliches Schwein, zirka 275 Pfd. schwer, mit noch nicht verheilter, einen geschwürigen Grund zeigender rechtsseitiger Kastrationswunde. Nährzustand mittelmäfsig. In Lunge, Leber, Milz, in den Nierendrüsen, beiden Bug- und Kniefaltendrüsen miliare, zentral verkäste, grau durchscheinende Tuberkel in gröfserer Zahl, aufserdem ältere embolische Herde bis zu Erbsengröfse, verkäst und zum Teil verkalkt. Die übrigen Fleischlymphdrüsen sind stark geschwollen. Der rechte Hinterschenkel steht zur Untersuchung zur Verfügung. Von der 5 cm langen Kastrationswunde mit trichterförmig eingezogenem und mit grau-	4 ccm Fleischsaft, aus der rechten Hinterschenkelmuskulatur bereitet	Meerschwein Nr. 57	13. III. 06		Nicht tuberkulös. Pneumonie, Gastroenteritis
		dgl.	Meerschwein Nr. 58		7. IV. 06	Normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 59	1. III. 06		Nicht tuberkulös. Gastroenteritis.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 53	6. III. 06		Nicht tuberkulös. Impfwunde glatt verheilt. Lymphdrüsen an der Impf-

	roten, nekrotischen Gewebsmassen ausgefülltem Grund hat den subkutanen und intermuskulären Binde- und Fettgewebszügen entlang eine tuberkulöse Infektion stattgefunden. In denselben finden sich in grofser Zahl hanfkorn- bis sagokorngrofse, glasige, zentral verkäste Tuberkel. Es sind zwei solcher Hauptzüge von Tuberkeln zwischen den Muskellagen zu verfolgen. Einer verläuft im subkutanen Fettgewebe nach der inneren Schenkel- und unteren Bauchfläche, der andere im intermuskulären und subserösen Fettgewebe der Beckenhöhle an der Darmbeinsäule empor nach der inneren Darmbeindrüse. Diese und die Kniefaltendrüse sind stark geschwollen und mit miliaren, verkästen Tuberkeln dicht durchsetzt. Das Fleisch des Schweines wird als untauglich der Abdeckerei überwiesen.					stelle intakt. † interk. an Gastroenteritis.
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 54	4. II. 06		Nekrose an der Impfstelle, welche sich bis auf die Bauchdecken erstreckt. Prolapsus des Darmes. In den geschwollenen Kniefaltendrüsen T. B. nicht nachgewiesen.
		2 ccm Aufschw. der geriebenen Kehlgangslymphdrüsen, die leicht geschwollen waren.	Meerschwein Nr. 55	26. II. 06		Generalisierte Tuberkulose, von der Impfstelle ausgehend.
		dgl.	Meerschwein Nr. 56		7. IV. 06	Hochgradige generalisierte Tuberkulose.
29 15. I. 06	Männliches Schwein, zirka 1 Jahr alt, mittelmäfsig genährt. Lunge und Leber und deren Drüsen mit zahlreichen sagokorngrofsen bis erbsengrofsen verkästen tuberkulösen Herden durchsetzt. Körperlymphdrüsen sind zum gröfsten Teil geschwollen und gerötet. Fleisch für bedingt tauglich erklärt.	5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 63		7. IV. 06	Vollkommen gesund.
		8 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 64	29. I. 06		Gastroenteritis. Lymphdrüsen an der Impfstelle leicht geschwollen. T. B. nicht nachgewiesen.
		dgl.	Meerschwein Nr. 65	4. II. 06		
		Muskelstückchen	Meerschwein Nr. 61	23. I. 05		Umfangreiche Nekrose an der Impfstelle, die sich auf die untere Bauchwand erstreckt.
		dgl.	Meerschwein Nr. 62		7. IV. 06	Vollkommen gesund. Impfstelle glatt verheilt.

Datum und Nr. des Versuches	Signalement. Phatologisch-anatomischer Befund	Art und Menge des Impfmaterials	Nr. des Versuchstieres und Art der Impfung	gestorben am	getötet am	Obduktionsbefund
15. I. 06		2 ccm Lymphdrüsenaufschwemmung, bereitet aus linker Bug, linker unterer und mittlerer Halsdrüse	Meerschwein Nr. 63		7. IV. 06	Normal.
			Meerschwein Nr. 64		7. IV. 06	Normal.
30 14. X. 06	Männliches Schwein, mittelmäfsig genährt, mit abgelaufener Miliartuberkulose der Lunge, Leber und Milz. Die zahllosen Tuberkel etwas über hirsekorngrofs, grau durchscheinend, zentral verkäst. Gekrösdrüsen zum gröfsten Teil stark geschwollen und total verkäst, desgleichen die Bronchialdrüse. Tuberkulose der rechten Kniefalten- und rechten Bugdrüse. Schwellung der übrigen Körperlymphdrüsen. Fleisch für bedingt tauglich erklärt.	je 5 ccm Fleischsaft	Meerschwein Nr. 90	16. XII. 06		Keine Tuberkulose. Gastroenteritis.
		dgl.	Meerschwein Nr. 91		4. IV. 07	Normal.
		dgl.	Meerschwein Nr. 92	9. III. 07		Keine Tuberkulose. Gastroenteritis.
		Fleichstückchen	Meerschwein Nr. 87		4. IV. 07	Normal. Impfstelle glatt verheilt.
		dgl.	Meerschwein Nr. 88		4. IV. 07	Normal.

Die Untersuchungen über den T. B.-Gehalt des Blutes, des Fleisches und der Fleischlymphdrüsen tuberkulöser Schlachttiere erstreckten sich auf 27 Rinder und 3 Schweine. Es wurden zu diesen Versuchen 224 Meerschweinchen und 8 Kaninchen verwendet, von denen 27 Meerschweinchen und 4 Kaninchen tuberkulös wurden. Bei 13 Rindern und 1 Schwein wurden T. B. durch Verimpfung des steril entnommenen Untersuchungsmaterials nachgewiesen. Es zeigte sich somit in 46,06 % der untersuchten Fälle das Fleisch T. B.-haltig. Bringe ich aber die Versuche 14, 15, 16, 19, 23 und 26 in Abrechnung, bei denen ich von vornherein ein positives Impfergebnis nicht erwartete, so wurde in 58,33 % der Verdacht der Infektiosität des Fleisches bestätigt. Bei je 1 Rinde und Schwein (Versuch Nr. 20 und 28) wurden nur die Lymphdrüsen virulent befunden. In dem Versuch Nr. 2, bei dem nur mit Blut ein positives Impfergebnis erzielt wurde, sind die mit Muskelstückchen und Fleischsaft geimpften Meerschweinchen vorzeitig gestorben. In den meisten der positiv ausgefallenen Untersuchungen, in welchen Blut, Muskulatur und Lymphdrüsen zur Verimpfung gelangten, zeigten sich diese auch infektiös, vorausgesetzt dafs die Bluttiere nicht vorzeitig starben. Nur im Versuch Nr. 8 erwies sich das Blut bei intraperitonealer Verimpfung auf ein Kaninchen in der grofsen Dosis von 20 ccm als nicht infektiös — die mit Blut geimpften Meerschweinchen starben vorzeitig —, während Muskelsaft und Lymphdrüsen-Aufschwemmung Tuberkulose bei den Impftieren erzeugten. In mehreren Fällen konnte eine Verimpfung von Fleischlymphdrüsen nicht vorgenommen werden, weil diese bereits bei der amtlichen Voruntersuchung in feine Scheiben zerschnitten waren, wodurch eine sterile Gewinnung des Lymphdrüsensaftes unmöglich wurde, oder weil sie bei genauester Untersuchung sich erkrankt zeigten.

Die Verimpfung von Muskelstückchen lieferte in allen Versuchen bis auf Vers. Nr. 25 (akute Miliartuberkulose) ein negatives Ergebnis.

Wie bereits angegeben (S. 297), hatten meine Untersuchungen in erster Linie den Zweck, nachzuprüfen, ob bei Vorhandensein

von tuberkulösen Erweichungsherden häufig T. B. im Blute, in der Muskulatur und in den Lymphdrüsen der Schlachttiere enthalten sind und demzufolge solches Fleisch, wie es allgemein geschieht, als im hohen Grade gesundheitsgefährlich anzusehen ist. Diesen Versuchsbedingungen entsprechen die Versuche 1—7, 10, 11, 12, 17, 18 und 27, d. s. im ganzen 13 Untersuchungen, von denen 5, und zwar 2, 6, 7, 10 und 18, = 38,46%, ein positives Ergebnis bezügl. des Vorhandenseins von T. B. im Fleisch lieferten.

Hierdurch ist in Übereinstimmung mit den Feststellungen von Kastner und Swiersta die Unrichtigkeit der von Westenhoeffer aufgestellten These bewiesen, dafs nur bei akuter Miliartuberkulose das Fleisch tuberkulöser Schlachttiere als gesundheitsschädlich anzusehen ist.

Der hohe Prozentsatz, in welchem das Fleisch der mit Erweichungsherden behafteten tuberkulösen Rindern sich infektiös erwies, rechtfertigt voll und ganz die Annahme der Gesundheitsgefährlichkeit des Fleisches in allen Fällen, wo ein derartiger Grad der Erkrankung und eine solche Beschaffenheit der tuberkulösen Herde vorliegt. Hierbei ist aber zu bemerken, dafs unter »ausgedehnten Einweichungsherden«, bei deren Vorhandensein nach dem Fleischbeschaugesetz (§ 37 III 1 a) eine Gesundheitsschädlichkeit als vorliegend anzunehmen ist, nicht nur grofse umfangreiche Herde und Kavernen zu verstehen sind, sondern auch viele kleine erweichte Herde, die, wie meine Untersuchungen (Vers. Nr. 10) lehren, in derselben Weise zu einer Infektion des Fleisches führen können, wie grofse Erweichungsherde.

Worin ist nun die besondere Infektionsgefahr des Fleisches mit T. B. beim Vorhandensein von tuberkulösen Erweichungsherden begründet.

Zur Erklärung dieser Erfahrungstatsache hat man die Verhältnisse bei der Lungenphthise des Menschen kritiklos auf das tuberkulöse Rind übertragen. In der Tierheilkunde nimmt man fast allgemein noch an, und es wird diese Ansicht auch in den

mafsgebenden Lehrbüchern vertreten, dafs die Erweichung der tuberkulösen Herde die Folge einer Mischinfektion mit Staphylokokken und Streptokokken sei. Durch die gewebelösende Eigenschaft dieser Eiterbakterien unterstützt, soll der tuberkulöse Prozefs auf die Wandung von Lungenvenen und gröfseren Lymphgefäfsen übergreifen und zu einem Einbruch von einer geringeren oder gröfseren Zahl von T. B. in die Blutbahn führen. Wenige in die Blutbahn eingedrungene T. B. geben zur tuberkulösen Herderkrankung in anderen Organen Veranlassung (chronische, generalisierte Tuberkulose), und Einbruch von vielen T. B. in den grofsen Blutkreislauf hat akute Miliartuberkulose zur Folge, die entweder zum Tode führt oder eine frühzeitige Abschlachtung bedingt. Man sollte nun meinen, dafs wenigstens das eine oder das andere — Mischinfektion oder Einbruch in ein gröfseres Lungengefäfs, in die Pfortader oder den Milchbrustgang — bakteriologisch bezw. pathologisch-anatomisch bei tuberkulösen Rindern oder Schweinen einwandfrei nachgewiesen worden sei. Allein nichts Positives habe ich in der in- und ausländischen Veterinärliteratur gefunden, was für die weitverbreitete Ansicht sprechen könnte, abgesehen von einer Untersuchungsreihe (Oestern[1]), die den Nachweis der Mischinfektion als Ursache der Erweichung tuberkulöser Herde zum Gegenstand hatte, aber als beweisend nicht angesehen werden kann.

Oestern hat bei tuberkulösen Rindern den erweichten Inhalt tuberkulöser Herde auf die Anwesenheit von Mischbakterien untersucht und die Bakterienflora in den tuberkulösen Erweichungsherden sehr arm gefunden. Hauptsächlich hat er neben T. B. Staphylokokken nachgewiesen. Diese fanden sich aber in den meisten Fällen nur ganz vereinzelt vor. In den mit dem eiterähnlichen Kaverneninhalt besäten Plattenkulturen gingen isolierte Staphylokokkenkolonien meist in der Anzahl unter 10 auf. Die sterile Entnahme des Untersuchungsmaterials und ein Verarbeiten desselben sofort nach der Schlachtung vorausgesetzt — hierüber

1) Oestern, Beitrag z. Kenntn. d. Bakt.-Flora der erweichten tub. Herde des Rindes. Zentralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1904, H. 2—4.

ist nichts angegeben, namentlich ist nicht erwähnt, dafs vor dem Einschneiden in die Erweichungsherde deren Oberfläche gründlichst abgebrannt wurde —, beweist der Nachweis der Staphylokokken in der geringen Anzahl schon für sich, dafs diesen für den Eintritt der Erweichung der tuberkulösen Herde eine ätiologische Bedeutung nicht beizumessen ist. Den gewöhnlichen Eitererreger des Rindes und auch der übrigen Haustiere, den Bac. pyogenes bovis, hat Oestern in keinem Falle nachgewiesen. Die Kultivierung von Bakterien aus den Lungen kann für sich allein als Beweis für das Bestehen einer Mischinfektion nicht angesehen werden. Es kommen gar nicht selten in gesunden Lungen Bakterien vor, in welche sie mit der Inspirationsluft gelangen. Es kann daher auch nicht überraschen oder als etwas Besonderes angesehen werden, wenn Sekundärbakterien in dem erweichten Inhalt von tuberkulösen Lungenherden, die mit den Bronchien in Verbindung getreten sind, nachgewiesen werden. Die Besiedelung des Kaverneninhaltes mit anderen Bakterien hat aber erst dann eine Mischinfektion zur Folge, wenn die Bakterien in die Kavernenwand eindringen, in dieser und dem nachbarlichen Gewebe Eiterungs- und Zerfallsprozesse und auch akute Pneumonie herbeiführen (Cornet[1]) (Sata[2]). Um eine Mischinfektion als vorliegend annehmen zu können, mufs der Nachweis gefordert werden, dafs den gefundenen Bakterien nach ihrer Lage und Verteilung im Gewebe und auch ihrer Menge nach eine pathogene Bedeutung zuzusprechen ist. Dieser Nachweis ist aber von Oestern nicht geführt, ja überhaupt noch nicht für die Rindertuberkulose erbracht worden. Es kann dennach auch durch die Untersuchung von Oestern als erwiesen nicht angesehen werden, dafs die von ihm gefundenen Kokken mit der Erweichung der tuberkulösen Herde beim Rinde in irgendwelcher Beziehung stehen. Vielmehr gelang es mir in einer Reihe von Fällen (vergl. auch

1) Cornet, Handbuch »Die Tuberkulose«.

2) Sata, Über die Bedeutung der Mischinfektion bei der Lungenschwindsucht. Jena, Fischer 1899.

die Versuchsprotokolle) aus erweichten tuberkulösen Lungenherden, die beim Rinde in der Regel in den hinteren (unteren) Lungenabschnitten ihre Lage haben, T. B.-Reinkulturen zu gewinnen. Ich kann diese eiterähnlich eingeschmolzenen tuberkulösen Lungenherde des Rindes empfehlen zur direkten Gewinnung von T. B.-Reinkulturen aus dem Rinde. (Bongert, Deutsche tierärztl. Wochenschrift 1906. Nr. 20 und 21). Von dem Vorhandensein einer Mischinfektion habe ich mich in den vielen Fällen von Lungentuberkulose des Rindes mit Kavernenbildung, die ich besonders hierauf untersuchte, nicht überzeugen können. Ich will damit nicht in Abrede stellen, daſs gelegentlich auch bei einem tuberkulösen Rinde eine Mischinfektion vorkommen kann, namentlich infolge von Fremdkörper- oder Verschluckpneumonie. Das sind aber immer Ausnahmen. Beim Rinde und auch beim Menschen (Orth[1]), (Cornet a. a. O.) können die T. B. ohne Mithilfe der eigentlichen pyogenen Bakterien Erweichung der tuberkulösen Massen hervorrufen, und zwar geschieht das, wenn die T. B. in gröſserer Zahl allmählich absterben. Denn abgetötete T. B. erzeugen Eiterung. Als Ursache der Erweichung nimmt v. Baumgarten ein in den T. B. enthaltenes proteolytisches Ferment an. Beim Rinde ist der Zerfall und die Erweichung des tuberkulösen Gewebes ohne Mitwirkung anderer Bakterien die Regel. Bei der Lungentuberkulose des Menschen spielen erfahrungsgemäſs die Sekundärinfektionen klinisch und pathologisch eine groſse Rolle. Doch kann auch die ulzeröse Lungenphthise des Menschen, worauf Orth (a. a. O.) zuerst hingewiesen hat, allein durch den T. B. ohne Mitwirkung anderer Mikroorganismen zustande kommen und von Anfang bis zu Ende als ein rein tuberkulöser Prozeſs verlaufen.

Die verschiedenen Bakterienarten, die bei der Lungenphthise des Menschen nachgewiesen worden sind, modifizieren durch ihre Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte den tuberkulösen Prozeſs. Durch diese Sekundärbakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumo-

1) Orth, Zur Histologie u. Ätiologie der Lungenschwindsucht.
2) v. Baumgarten.

kokken, Tetragenus, Pyocyaneus, Influenzabazillen etc.) wird die rasche Einschmelzung des tuberkulösen Gewebes gefördert, anderseits werden auch akute bronchitische und pneumonische Prozesse hervorgerufen. Der Phthisiker wirft infolgedessen ganz erheblich gröfsere Mengen Sputum aus, wie die bedeutend umfangreichere, tuberkulöse Rinderlunge liefert. Das tuberkulöse Sputum des Menschen und der Kaverneninhalt sieht auch anders aus, wie beim Rinde, ist mehr dünnflüssig, schleimig-eitrig und enthält Käsebröckchen und elastische Fasern als Zeichen des raschen Gewebszerfalles. Der Inhalt der tuberkulösen Lungenkavernen beim Rinde ist mehr kopiös, von käsig-eitriger oder eitrig-schleimiger Beschaffenheit. Die Verhältnisse bei der Lungenschwindsucht des Menschen lassen sich auf das Rind, bei dem die tuberkulösen Herde mehr zur Verkalkung und bindegewebigen Abgrenzung neigen, gar nicht übertragen. Nur in der Minderzahl der Fälle berechtigt der pathologisch-anatomische Lungenbefund tuberkulöser Rinder dazu, von einer Lungenphthise zu sprechen. Aber auch in solchen schweren Fällen von Lungentuberkulose habe ich das Vorhandensein einer Mischinfektion vermifst.

Was nun den Einbruch von T. B. in die Blutbahn anbelangt, den man sich infolge Durchbruches eines erweichten, tuberkulösen Herdes in ein gröfseres, anliegendes Blutgefäfs zustandekommend denkt, so habe ich bisher einen solchen bei akuter Miliartuberkulose des Rindes und Schweines trotz eingehendster Untersuchung nicht nachweisen können, und es ist auch in der tierärztlichen Literatur, so viel ich ersehen konnte, ein solcher Einbruch in ein Lungengefäfs als Ursache von Miliartuberkulose bisher nicht beschrieben worden. Es ist auch anzunehmen, dafs ein derartiger Durchbruch eines einem gröfseren Gefäfs anliegenden erweichten Tuberkuloseherdes in die Blutbahn beim Rinde kaum eintreten kann, weil die Tuberkel bei den Rindern, und noch mehr bei Schafen, durch eine starke bindegewebige Abgrenzung ausgezeichnet sind. Hierauf ist es auch zurückzuführen, dafs bei der Tuberkulose der Rinder Lungenblutungen infolge Arrosion von gröfseren Lungengefäfsen,

Durchbruch der verkästen und erweichten Bronchialdrüsen in die Trachea oder in einen Hauptbronchus sowie Perforation einer unter der Pleura gelegenen Lungenkaverne in den Brustfellsack mit den Folgeerscheinungen gar nicht vorkommen. Eher ist bei tuberkulösen Pferden und Hunden die Möglichkeit eines Durchbruches von tuberkulösen Herden in ein gröſseres Blut- oder Lymphgefäſs gegeben — es sind auch derartige Fälle beschrieben worden —, da bei diesen Tieren ausgedehnte, sarkomähnliche tuberkulöse Geschwülste entstehen, welche gröſsere Blutgefäſse umschlieſsen, mit der Wand derselben verwachsen und schlieſslich zum Durchbruch und zur Entstehung akuter Miliartuberkulose führen können. Cornet (a. a. O. S. 368) gibt an, daſs bis 1896 102 Fälle allgemeiner, akuter Miliartuberkulose beim Menschen in ihrem Ausgangspunkt aufgeklärt worden sind entweder durch den Nachweis der Durchbruchstelle eines tuberkulösen Herdes in ein gröſseres Gefäſs oder durch die Feststellung von ulzerierenden Intimatuberkeln in noch offenen, funktionsfähigen Blutgefäſsen, besonders in Lungenvenen. Auch solche Gefäſstuberkel, die, entweder durch Übergreifen des tuberkulösen Prozesses auf die Gefäſswand (Weigert[1]) oder von innen heraus infolge Infektion durch das T. B.-haltige, zirkulierende Blut entstehen (Benda[2]), sind bisher bei akuter Miliartuberkulose der Rinder und Schweine nicht nachgewiesen worden, mag sein, weil man bisher nicht eingehend genug in Fällen von akuter Miliartuberkulose nach Intimatuberkeln gesucht hat. Alles spricht aber dafür, daſs auch beim Rinde und Schweine ein solches Hineinwachsen der Tuberkel in eine kleine Vene oder in ein Lymphgefäſs bei progredienter Tuberkulose gelegentlich stattfindet und Miliartuberkulose zur Folge hat. Daſs aber hierbei noch andere Bakterien als gleichzeitig wirksam angenommen werden sollen, ist vollkommen überflüssig, auch findet sich für diese noch

1) Weigert, Virchows Archiv, Bd. 77, S. 269.

2) Benda, a) Kasuistische Mitteilungen über Endangitis tuberculosa. Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellschaft, II., S. 335. b) Über akute Miliartuberkulose, Berl. klin. Wochenschr. 1899.

weit verbreitete Ansicht, wie oben ausgeführt, nicht der geringste Anhalt.

In Übereinstimmung mit Westenhoeffer (a. a. O.) glaube ich annehmen zu müssen, dafs in vielen Fällen von Miliartuberkulose, vor allen Dingen jedoch bei der sog. chronischen Allgemeintuberkulose, die T. B. ihren Weg in das Blut durch die Lymphbahnen, in letzter Instanz durch den Ductus thoracicus nehmen, und zwar hauptsächlich von den Bronchial- oder Mesenterialdrüsen aus, da die aus diesen abfliefsende Lymphe andere Lymphdrüsen nicht mehr zu passieren hat, sondern durch die abführenden Lymphgefäfse direkt oder nach vorheriger Vereinigung mit dem Milchbrustgang in die vordere Hohlvene übergeleitet wird. In gleicher Weise, wie bereits Bergkammer[1]) bei Miliartuberkulose des Menschen hat nachweisen können, habe ich in Schnittpräparaten aus der verkästen Bronchialdrüse eines Rindes mit Miliartuberkulose ein direktes Hineinwachsen der T. B. in die Lymphbahnen und auch in die kleinen Venen feststellen können. Man sieht Züge von T. B., die in den Lymphbahnen liegen und auch die kleinen Venen umschliefsen. Mitunter trifft man auch quer durchschnittene, scheinbar wandungslose Gefäfse, welche mit T. B. vollgepfropft erscheinen. Die kleinen Venen, auf welche der tuberkulöse Prozefs übergreift, obliterieren sehr rasch oder werden durch Thrombose verschlossen. In den Lymphbahnen aber findet ein ständiges Abschwemmen der T. B. statt.

Nach den obigen Ausführungen wird man logischerweise mit einem Einbruch von T. B. in die Blutbahn um so eher zu rechnen haben, je T. B.-reicher die tuberkulösen Herde und je umfangreicher diese sind. Bei progedienter Tuberkulose mit sehr bazillenreichen Herden ist die Gefahr des Einbruches von T. B. in die Blutbahn ständig gegeben. Bei abgeheilter Tuberkulose mit isolierten, verkalkten und bindegewebig abgegrenzten Herden, in denen T. B. mikroskopisch nicht mehr nachzuweisen sind, kann ein Einbruch in die

1) Bergkammer, Kasuistischer Beitrag zur Verbreitung der Miliartuberkulose und Einwanderung der T. B. in die Blutbahn. Virchows Archiv, Bd. 102, S. 397.

Blutbahn auch nicht mehr stattfinden. Solche Herde sind nicht nur für das Individuum, sondern auch für das betreffende Organ nicht mehr infektionsfähig und gewissermafsen nur noch als ein Fremdkörper zu betrachten. Derartig stark T. B.-haltige Herde sind nach meinen Feststellungen die erweichten tuberkulösen Herde. In ihrem starken T. B.-Gehalt und nicht in der Erweichung, die nur eine physikalische Zustandsänderung darstellt und auf eine Mischinfektion nicht zu beziehen ist, ist die besondere Gefahr zu einem Einbruch von T. B. in die Lymph- und Blutbahn und zu der weiteren Verbreitung des tuberkulösen Prozesses im Körper begründet.

Die Erweichung ist die Folge des starken T. B.-Gehaltes; sie tritt ein, wie nochmals hervorgehoben sei, wenn T. B. in gröfserer Zahl zugrunde gehen.

Die Beobachtung Gerlachs[1]), dafs in den käsig zerfallenen (erweichten) tuberkulösen Massen das tuberkulöse Virus am wirksamsten enthalten ist, ist vollkommen zutreffend. Das Virus ist in solchen Herden am wirksamsten und »in gröfserer Intensität« enthalten, weil es am konzentriertesten sich darin vorfindet, in solchen Herden sehr viel T. B. enthalten sind im Gegensatz zu den verkalkten, kruden Tuberkelmassen. Bei den damaligen Kenntnissen von dem Wesen der Tuberkulose konnte Gerlach die Ursache für die besondere Gefährlichkeit der erweichten tuberkulösen Herde nicht angeben. Aber auch nach Entdeckung des T. B. hat man den wahren Grund hierfür nicht erkannt.

Bei meinen Untersuchungen über den T. B.-Gehalt des Fleisches und der Organe tuberkulöser Schlachttiere erkannte ich sehr bald, dafs auf das mehr oder weniger zahlreiche Vorhandensein von T. B. in den tuberkulösen Herden an den Eintrittspforten der Tuberkulose, das auch in dem progredienten Charakter des tuberkulösen Prozesses seinen Ausdruck findet, das Hauptgewicht bei der Untersuchung und Beurteilung tuber-

---

1) Gerlach a. a. O., S. 267.

kulöser Schlachttiere zu legen ist. Ich habe dieses bereits 1906 in einer Tuberkulosearbeit[1]) zum Ausdruck gebracht. Neben der Erweichung tuberkulöser Herde stellte ich nun eine zweite Erscheinungsform der Tuberkulose fest, die durch starken T. B.-Gehalt ausgezeichnet ist und sehr oft zum Einbruch von T. B. in die Blutbahn Veranlassung gibt; das ist die strahlenförmige Verkäsung, die als tuberkulöse Infiltration aufzufassen ist und besonders häufig und charakteristisch in den Lymphdrüsen bei Rindern und Schweinen auftritt. Derartig tuberkulös erkrankte Drüsen sind stark geschwollen, fest und derb und zeigen auf dem Durchschnitt ein gemasertes oder strahliges Aussehen (einem Rettich ähnlich), welches dadurch zustande kommt, dafs verkäste Gewebszüge mit glasig geschwollenen, hyalin erscheinenden Gewebssträngen abwechseln. Verkalkung tritt in der Regel nicht ein oder doch nur in unvollständigem Mafse. Diese strahlig verkästen, festen Herde erreichen oft Faustgröfse, können in einem späten Stadium zentral erweichen und sind, und das ist das wichtige, fast ausnahmslos stark T. B.-haltig, nicht nur beim Rinde, sondern auch beim Schweine, bei dem sonst die tuberkulösen Herde äufserst arm an T. B. zu sein pflegen.

Der starke T. B. Gehalt und das augenscheinlich schnelle Fortschreiten dieser tuberkulösen Erkrankungsform macht es erklärlich, dafs diese sehr oft zur Generalisation der Tuberkulose führt und daher in gleicher Weise, wie bei Vorhandensein von Erweichungsherden, eine eingehende Untersuchung des ganzen Tierkörpers samt den Fleischlymphdrüsen erfordert. Bei stärkerer Ausdehnung der Tuberkulose in Form der Infiltration ist in jedem Falle wegen der Gefahr des Einbruches von T. B. in den allgemeinen Kreislauf ein Zulassen des Fleisches zum menschlichen Konsum nur nach vorheriger Sterilisation gutzuheifsen. In den Versuchen Nr. 8, 9, 13, 20, 21, 22 und 24 zeigten die

1) Bongert, Beiträge z. Lehre von der Entstehung der Tuberkulose. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1906, Nr. 21.

Rinder, deren Blut, Fleisch und Lymphdrüsen auf den Gehalt an T. B. untersucht wurden, tuberkulöse Infiltration verschiedener Ausbreitung in den Lymphdrüsen (Bronchial-, Mesenterial- und Portaldrüsen) und auch zum Teil in Lunge und Leber. In sämtlichen 7 Versuchen erwies sich bei der Tierimpfung der Fleischsaft als virulent, ebenso auch das Blut und die Fleischlymphdrüsen in den Fällen, wo diese zur Verimpfung gelangten und die Impftiere nicht vorzeitig starben. Die Infektionsgefahr des Fleisches bei ausgebreiteter Tuberkulose in der infiltrierten Form ist daher auf Grund meiner Untersuchungen als erwiesen anzusehen.

Im Versuch Nr. 25 handelte es sich um ein Rind mit akuter Miliartuberkulose, die sich makroskopisch nur auf die Lunge erstreckte. In diesem Falle zeigten sich auch die Nieren nicht erkrankt, in denen man sonst bei akuter Miliartuberkulose, die beim Rinde charakterististisch nur in den Lungen in die Erscheinung tritt, vereinzelte Miliartuberkel antrifft. Bei akuter Miliartuberkulose im eigentlichen Sinne des Wortes oder, wie es im Fleischbeschaugesetz (§ 34. 1) zum Ausdruck gebracht ist, bei »Tuberkulose ohne hochgradige Abmagerung, wenn Erscheinungen einer frischen Blutinfektion vorhanden sind und diese sich nicht auf die Eingeweide und das Euter beschränken«, ist nach diesem Gesetz der ganze Tierkörper zum Genufs für Menschen als untauglich anzusehen, ausgenommen das Fett, das nach Sterilisation zum Konsum zugelassen werden darf. Wenn Erscheinungen einer frischen Blutinfektion (akute Miliartuberkulose) jedoch nur in den Eingeweiden und im Euter vorliegen (§ 37 III. 1), ist das Fleisch nach Beseitigung der erkrankten Teile als bedingt tauglich anzusehen. Ich habe auf diese Zweiteilung in der Beurteilung der akuten Miliartuberkulose bereits auf S. 290 hingewiesen. Offenbar ging man bei der Aufstellung dieser zwei verschieden zu behandelnden Formen der Miliartuberkulose von der Voraussetzung aus, dafs bei Miliartuberkulose, die sich augenscheinlich nur auf die Eingeweide beschränkt, das Fleisch keine T. B. oder nicht

in gröfserer Menge enthält. Der Ausfall des Versuches Nr. 25 beweist aber, dafs diese Ansicht nicht richtig ist, und dafs man bei frischer Miliartuberkulose auch nur eines Organs, z. B. der Lunge, mit dem Vorhandensein von Tuberkelbazillen im Blute und im Fleische zu rechnen hat. Wie neuere Untersuchungen ergeben haben, passiert der gröfste Teil der in die Blutbahn eingedrungenen T. B. die Lungenkapillaren und gelangt in den grofsen Blutkreis und damit in sämtliche Organe. Dafs in vielen Fällen, besonders beim Rinde, die Miliartuberkulose hauptsächlich nur in den Lungen makroskopisch in die Erscheinung tritt, liegt an der besonderen Disposition des Lungengewebes für die tuberkulose Erkrankung. Der Westenhoefferschen These II ist daher als richtig zuzustimmen, und das Fleisch von Tieren mit akuter Miliartuberkulose als gesundheitsschädlich zu erachten oder nur zu technischen Zwecken zu verarbeiten.

Ich komme nun zu Punkt 2 meiner Untersuchungen: Ist bei abgelaufener Generalisation auch bei Erkrankung der Fleischlymphdrüsen das Fleisch frei von T. B., wie Westenhoeffer annimmt, und ist daher eine gelindere Beurteilung der Fleischviertel bei Erkrankung der regionären Lymphdrüsen geboten?

Diesen Versuchsbedingungen entsprechen die Versuche Nr. 14, 15, 16, 19, 23 und 26. Es handelte sich um mittelmäfsig und selbst gut genährte Rinder, die mit sog. abgelaufener, chronischer Allgemeintuberkulose z. T. in starker Ausbreitung behaftet waren. Mit Ausnahme des Versuches Nr. 19 waren bei allen Tieren eine Fleischlymphdrüse oder mehrere tuberkulös erkrankt, aufserdem waren bei 4 Tieren (Nr. 15, 16, 23 und 26) tuberkulöse Herderkrankungen in den Knochen zugegen.

Die zur Bereitung des Fleischsaftes und zur Verimpfung von Muskelstückchen verwendeten Fleischstücke wurden aus den Fleischvierteln herausgeschnitten, deren Lymphdrüsen und Knochen tuberkulös waren.

Trotz der zu jedem einzelnen Versuche verwendeten grofsen Zahl von Meerschweinchen, die zum gröfsten Teil mehrere

Monate nach der Impfung zur Obduktion gelangten, sind in keinem einzigen Falle in den nach den bestehenden gesetzlichen Bestimmungen als infiziert anzusehenden Fleischteilen durch die Meerschweinchenimpfung T. B. nachgewiesen worden.

Auch bei den 3 Schweinen mit ausgebreiteter chronischer Allgemeintuberkulose bezw. abgelaufener Miliartuberkulose war das Ergebnis der mit Fleischsaft und Muskelstückchen geimpften Meerschweinchen ein negatives. Nur bei einem Schwein wurden die mit den markig geschwollenen Kehlgangslymphdrüsen geimpften Meerschweinchen tuberkulös, während die Verimpfung des Muskelsaftes und der Muskelstückchen, die aus nicht erkrankten Teilen des mit ausgedehnter Muskeltuberkulose behafteten Hinterschenkels dieses Schweines gewonnen und entnommen wurden, ein vollkommen negatives Ergebnis lieferte.

Der überraschende negative Ausfall meiner Untersuchung des Fleisches auf T. B. bei Schweinen mit hochgradiger, ausgebreiteter Tuberkulose, die teilweise Miliartuberkulose zur Folge hatte, findet meiner Ansicht nach in der fast ständigen Bazillenarmut der tuberkulösen Herde beim Schweine seine Erklärung.

Auch Swiersta (a. a. O.) hat bei Schweinen mit hochgradiger Tuberkulose der Lungen, Leber und Milz und auch der Fleischlymphdrüsen und Knochen nur in 2 von 8 Fällen den Muskelsaft virulent gefunden und, ebenso wie ich, in einem Falle von Miliartuberkulose beim Schwein ein negatives Impfergebnis zu verzeichnen gehabt.

Durch den negativen Ausfall meiner Untersuchungen über den T. B.-Gehalt des Fleisches in 8 Fällen von abgelaufener generalisierter Tuberkulose mit gleichzeitiger Erkrankung der Fleischlymphdrüsen und auch der Knochen ist in einwandfreier Weise bewiesen, dafs diese auf dem Wege des grofsen Blutkreislaufes entstandenen tuberkulösen Herde einen durchaus lokalen Charakter besitzen und dem Fleische eine gesundheitsschädliche Beschaffenheit nicht verleihen. Die Generalisation der Tuberkulose als solche, d. h. der Einbruch

von mehr oder weniger zahlreichen T. B. in die Blutbahn ist nichts Permanentes, wie man bisher angenommen hat oder glaubte annehmen zu müssen, sondern sie ist zeitlich beschränkt. Generalisation der Tuberkulose ist kein Zustand, sondern ein vorübergehendes Geschehnis und hat die Entwicklung von neuen tuberkulösen Herden zur Folge, die durchaus den örtlichen Charakter bewahren und nur in seltenen Fällen, und zwar erst nach langer Zeit, zu einer allgemeinen Infektion führen können.

Dafs die in die Blutbahn eingedrungenen T. B. nicht in wenigen Tagen aus dem Blute und der Muskulatur verschwinden, wie man bisher auf Grund der Versuche von Nocard und Mc. Faydean angenommen hat, habe ich bewiesen. Die T. B. verschwinden aber doch allmählich nach einiger Zeit aus der allgemeinen Blutzirkulation einesteils, weil ihnen eine aufserordentlich langsame Vermehrungsfähigkeit eigentümlich ist, hauptsächlich aber, weil sie rein mechanisch in die Lymphspalten abfiltriert werden, in den Bindegewebslücken der grofsen Parenchyme sich festsetzen und unter günstigen Verhältnissen hier Tuberkulose erzeugen. Zum gröfseren Teil gelangen die T. B. aber durch die vis a tergo mit dem Lymphstrom in die Organlymphdrüsen und rufen in diesen tuberkulöse Herderkrankung hervor.

In der Muskulatur dahingegen ist den T. B. kaum Gelegenheit gegeben, sich festzusetzen. Zu der vis a tergo tritt hier noch die Muskelkontraktion hinzu, durch welche die T. B. ebenso auch alle andere Keime, die gelegentlich in die Blutzirkulation gelangen, in die Lymphbahnen gewissermafsen hineingeprefst und in den regionären Lymphdrüsen abfiltriert und zurückgehalten werden. In diesen können nun die T. B. günstigenfalls eine tuberkulöse Lokalisation herbeiführen.

In den Muskelkontraktionen ist meiner Ansicht nach die angenommene Immunität der Muskelsubstanz gegen die tuberkulöse Erkrankung zu suchen, und somit ist andererseits das Fehlen einer ähnlichen, in den inneren Organen wirksamen physiologischen Kraft als die Ur-

Sache der Lokalisation der Tuberkulose in erster Linie in den reichlich mit Blut versorgten Brust- und Bauchorganen nach Einbruch von T. B. in die Blutbahn anzusehen.

Alles spricht dafür, dafs bei aktiver Tuberkulose häufig vereinzelte T. B. in die Blutbahn gelangen, aber in der Regel zu einer tuberkulösen Herderkrankung nicht führen, sondern durch die bakterizide Kraft der Gewebszellen unschädlich gemacht werden. Gelangen T. B. in gröfserer Zahl in den grofsen Blutkreislauf, so läfst sich im voraus gar nicht bestimmen, in welchen Organen tuberkulöse Herde zur Ausbildung gelangen, da die Verbreitung der Tuberkulose im Körper rein mechanisch geschieht. Doch kann man auf Grund der obigen Ausführungen annehmen, dafs in den Organen, welche am meisten mit Blut versorgt werden und ein weit verzweigtes, dichtes Gefäfsnetz besitzen, und in denen durch die hierdurch bedingte Verlangsamung der Blutzirkulation ein Haften der T. B. begünstigt wird, auch am häufigsten tuberkulöse Lokalisationen zur Entwicklung gelangen; und das sind die Lunge und die Leber.

Aus meinen Untersuchungen geht hervor, dafs für die Beurteilung der Genufstauglichkeit des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere entscheidend ist die Feststellung: Handelt es sich um aktive, progrediente Tuberkulose oder ist der tuberkulöse Prozefs zum Stillstand gekommen; sind die durch eine sachgemäfse Untersuchung festgestellten tuberkulösen Organerkrankungen als abgeheilt zu betrachten? Ob diese letzteren als lokale Herde aufzufassen sind, oder auf dem Wege der Blutbahn entstanden sind, ist vollkommen belanglos. Bei abgeheilter chronischer generalisierter Tuberkulose sind nur die tuberkulösen Herde infektionsfähig; die gesunden Teile der tuberkulösen Organe sind nicht T. B.-haltig, wie ich mich durch Verimpfung des normalen, gesund erscheinenden Gewebes von Fleischlymphdrüsen, die isolierte, trocken-käsige Herde enthielten, mehrfach überzeugen konnte.

In Bestätigung der Westenhoefferschen Versuche habe ich bewiesen, dafs das Fleisch bei abgelaufener gene-

ralisierter Tuberkulose selbst bei Erkrankung von Fleischlymphdrüsen und Knochen nicht infektionsfähig ist. Es ist daher kein triftiger Grund vorhanden, abgeheilte generalisierte Tuberkulose, die zu einer Lokalisation in irgendeiner Fleischlymphdrüse oder in einem Knochen geführt hat, strenger zu beurteilen, wie die chronische generalisierte Tuberkulose, die nur auf die Eingeweide beschränkt ist. Die von Ostertag aufgestellte These, dafs bei einer Erkrankung einer Fleischlymphdrüse das betreffende Fleischviertel in sanitätspolizeilicher Beziehung einem tuberkulös erkrankten Organ gleich zu erachten ist, kann nicht länger aufrecht erhalten werden. Das Vorhandensein von tuberkulösen Herden in den Fleischlymphdrüsen ist keineswegs der Ausdruck dafür, dafs auch tuberkulöse Prozesse im Fleische zugegen sind. Bei den inneren Organen, namentlich bei Lunge und Leber, ist es immerhin als eine Ausnahme anzusehen, *dafs* die Organlymphdrüsen tuberkulös erkranken, ohne dafs in dem Organparenchym selbst tuberkulöse Herde nachzuweisen sind. Bei der tuberkulösen Herderkrankung der Fleischlymphdrüsen ist es aber die Regel, dafs die als Wurzelgebiet derselben geltende Muskulatur *nicht* erkrankt. Dieselbe gilt allgemein als nahezu immun gegen Tuberkulose. Dafs die inneren Organe, die in erster Linie primär und sekundär an Tuberkulose erkranken, als tuberkulös zu betrachten und unschädlich zu beseitigen sind, selbst wenn nur die regionären Lymphdrüsen tuberkulös sind, kann man *deshalb*, dem hygienischen Grundsatz »im Zweifelsfalle das Ungünstigere anzunehmen« Folge gebend, rechtfertigen. Diese Verhältnisse auf die Körpermuskulatur übertragen, künstlich so viel »Fleischorgane« annehmen zu wollen, wie das Tier Viertel hat, dafür ist kein genügender Grund mehr anzugeben, da eine tuberkulöse Erkrankung der Muskulatur selbst zu den gröfsten Seltenheiten gehört und die Unschädlichkeit des Fleisches bei Erkrankung der regionären Fleischlymphdrüsen und selbst der anliegenden Knochen einwandfrei bewiesen ist. Ein oder mehrere erbsengrofse, käsig-kalkige, tuberkulöse Herde in einer Fleischlymphdrüse beweisen nur, dafs

früher einmal T. B. in der Blutbahn vorhanden waren, aber längst aus derselben verschwunden sind und zufällig in jener Drüse zurückgehalten wurden und eine tuberkulöse Herderkrankung hervorgerufen haben. Bereits zur Entwicklung gelangte und zu einer bestimmten Gröſse herangewachsene Lymphdrüsenherde sind nicht als Merkmale der Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches aufzufassen: sie zeigen im Gegenteil an, daſs die Generalisation, bei der auch das Tier mehr oder weniger krank gewesen sein mag, längst vorüber ist. Die einfache Lymphdrüsenschwellung, die direkte Folge des Einbruches von T. B. in die Blutbahn, ist als suspekt für eine Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches anzusehen, nicht aber die tuberkulösen Lymphdrüsenherde, die mit Rücksicht auf ihre Gröſse und Beschaffenheit die Residien eines längst abgelaufenen Prozesses darstellen.

Nach den § 37 II. der Ausf.-Best. zum Reichsgesetz betreffend die Schlachtvieh- und Fleischbeschau vom 3. Juni 1900, ist das *ganze* Fleischviertel, in welchem eine tuberkulös veränderte *Lymph*drüse sich befindet, soweit es nicht nach § 35 Nr. 4 als *untaug*lich anzusehen ist, als bedingt tauglich zu beurteilen und dementsprechend nur im sterilisierten Zustande zum menschlichen Konsum zuzulassen. Die übrigen Viertel mit nicht veränderten Fleischlymphdrüsen werden dem freien Verkehr übergeben, sofern die Ausbreitung der Krankheit gering war. Es handelt sich in den meisten Fällen um gutgenährte Tiere, bei denen nur eine oder die andere Fleischlymphdrüse tuberkulös erkrankt befunden wird. Im Berichtsjahre 1907 sind auf dem Berliner Schlachthofe als bedingt tauglich beurteilt worden:

515	Viertel	v. Ochsen,
203	»	» Bullen,
161	»	» Kühen,
46	»	» Jungrindern,
50	»	» Kälbern,
900	»	» Schweinen und
2	»	» Schafen.

Zieht man nun noch in Betracht, daſs bei Erkrankung von mehr als 2 in verschiedenen Fleischvierteln gelegenen Lymphdrüsen der ganze Tierkörper sterilisiert zu werden pflegt, so wird man ermessen können, von wie weittragender Bedeutung die Feststellung ist, daſs die bisher gesetzlich vorgeschriebene Beurteilung des Fleisches bei abgelaufener generalisierter Tuberkulose, die zur Herderkrankung in Fleischlymphdrüsen geführt hat, zu strenge ist und einer gelinderen Beurteilung weichen muſs. Schon wenn der Rohverkauf der Fleischviertel mit Herderkrankung in den Lymphdrüsen auf der Freibank gesetzlich gestattet würde, würde viel Nationalvermögen durch diese bessere Verwertung des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere gerettet werden. Es würde hierbei auch der berechtigten Forderung und Erwartung des Konsumenten, für teures Geld Fleisch von gesunden oder doch nur mit unerheblichen Krankheiten behafteten Schlachttieren zu erhalten, Rechnung getragen, anderseits aber auch das ängstliche Gewissen einiger Autoren beruhigt, die annehmen, es könnte doch einmal im Fleische selbst, in den intermuskulär gelegenen Lymphbahnen oder versteckt in einem Knochen, ein tuberkulöser Herd vorhanden sein, der nur beim Zerlegen in kleinere Stücke, wie es beim Freibankverkauf geschieht, zu erkennen ist. Eine unbeschränkte Freigabe des Fleisches gut genährter Tiere mit abgeheilter generalisierter Tuberkulose und gleichzeitiger Herderkrankung in den Fleischlymphdrüsen müſste jedoch in geeigneten Fällen — selbstredend nach sorgsamer Beseitigung der tuberkulösen Teile — gestattet sein.

Ostertag führt in seinem Lehrbuch der Fleischbeschau (4. Aufl., S. 47) aus, daſs die Sanitätspolizei in erster Linie den Zweck verfolge, gesundheitsschädliches Fleisch dem Verkehr zu entziehen; nichtsdestoweniger dürfe aber dem nationalen Vermögen von dem durch die Schlachttiere repräsentierten Kapital nicht mehr durch Konfiskation entzogen werden, als unbedingt zum Schutze der menschlichen Gesundheit notwendig ist. Diese Toleranz ist auſserdem geboten durch die Rücksicht auf die Beschaffung möglichst billiger Fleischnahrung für die breiten

Schichten des Volkes. Bollinger[1]) hat bereits vor Jahren Folgendes ausgesprochen: »Wenn wir mit Zahlen nachweisen könnten, wie viel Menschen indirekt infolge ungenügender Ernährung, insbesondere an mangelnder Fleischnahrung zugrunde gehen, so würden wir ein viel höheres Prozentverhältnis bekommen, als es infolge des Fleisches tuberkulöser Tiere der Fall ist.« Die Gefahr der Übertragung der Tuberkulose auf den Menschen durch den Genuſs des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere wird mit Recht allgemein für nicht besonders hoch eingeschätzt. Nur bei hochgradigster Tuberkulose ist das Fleisch infektiös. Hierbei ist noch zu berücksichtigen, wie Ostertag hervorhebt, »daſs die Menge Tuberkelbazillen, welche bei intraperitonealer Impfung Tuberkulose hervorruft, noch nicht hinreicht, um auch auf dem Wege des Verdauungstraktus zu infizieren, daſs also ein positives Impfergebnis noch nicht gleichbedeutend ist mit Gesundheitsschädlichkeit des Fleisches beim Genuſs«.

Weiterhin führen Nocard und Leclainche[2]) aus: »La viande des animaux tuberculeux n'est dangereuse que par exception; elle l'est toujours à un faible degré. L'ingestion par l'homme d'une viande crue ou insuffisamment cuite renfermant quelques bacilles serait inoffensive. Il est essentiel de remarquer qu'une circonstance étiogénique dominante, la répétition des infections, qui rend si redoutable la contagion par le lait, fait ici défaut presque toujours.« Sie fahren dann weiter fort: »Le danger théorique qui résulte de cette ingestion (sc. des viandes tuberculeuses) n'est guère plus considérable que celui auquel s'exposent chaque jour des milliers d'individus en séjournant dans des locaux infectés pars des phthisiques.«

Alles dieses muſs uns Veranlassung sein, zu verhindern, daſs die Beurteilung tuberkulöser Schlachttiere zu einer unnötigen Fleischvernichtung oder -Entwertung führt. Es sind

---

1) Zitiert n. Kastner a. a. O., S. 273.

2) Nocard et Leclainche, Les Maladies mikrobiennes des Animaux 1903, T. II, p. 145.

bereits Klagen laut geworden, dafs durch die obligatorische Fleischbeschau das Fleisch verteuert würde. Dieses kann sich auf die eigentlichen Kosten der Ausführung der ordnungsmäfsigen Fleischbeschau nicht beziehen, da dieselben den Bruchteil eines Pfennigs pro Pfund betragen. Was aber neben den hohen Schutzzöllen für das aus dem Auslande eingeführte Schlachtvieh und Fleisch zu einer Verteuerung des Fleisches mitbeiträgt, ist die gesetzlich strenge Beurteilung der abgeheilten Tuberkulose der Schlachttiere, die, wie meine Untersuchungen und die von Westenhoeffer, Hoefnagel und Swiersta ergeben haben, einer gelinderen Beurteilung weichen kann.

Auf Grund meiner Untersuchungen über den Tuberkelbazillen-Gehalt des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere lassen sich für die sanitätspolizeiliche Untersuchung und Beurteilung desselben folgende Normen aufstellen:

1. Die Untersuchung der Schlachttiere auf das Vorhandensein von Tuberkulose hat sich auf sämtliche Organe und Organlymphdrüsen, **besonders auf die an den bekannten Eintrittspforten der tuberkulösen Infektion gelegenen**, zu erstrecken. Läfst die Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses und die Beschaffenheit der tuberkulösen Herde den lokalen Charakter der Tuberkulose zweifelhaft erscheinen, so sind sämtliche Körperlymphdrüsen eingehend zu untersuchen.

2. **Mafsgebend für die Freigabe** des Fleisches tuberkulöser Tiere zum Konsum sind **guter Nährzustand**, der augenscheinlich **lokale Charakter der Tuberkulose** und in den Fällen, wo die tuberkulöse Erkrankung zu embolischen Herden in den Bauch- und Brustorganen und auch in den Fleischlymphdrüsen und in den Knochen geführt hat, der **Nachweis der Inaktivität der Tuberkulose**.

a) Bei **gröfserer Ausbreitung** der Tuberkulose ist das als **tauglich anzusehende Fleisch** als in seinem Nahrungs- und Genufswert erheblich herabgesetzt anzusehen und **als minderwertig** auf der Freibank zu verkaufen.

b) In den Fällen, in welchen die tuberkulösen Organe und Fleischteile sich nicht so entfernen lassen, dafs eine äufsere Infektion mit tuberkulösem Virus mit Sicherheit ausgeschlossen ist, oder wo eine solche Beschmutzung beim Ausschlachten bereits stattgefunden hat, ist das Fleisch als bedingt tauglich zu behandeln und nach vorheriger Sterilisation zum Konsum zuzulassen.

3. Bei ausgebreiteter, progredienter Tuberkulose in Form der tuberkulösen Infiltration (strahlige Verkäsung) oder bei Vorhandensein einer gröfseren Zahl von tuberkulösen Erweichungsherden ist das Fleisch wegen des häufigen Vorhandenseins von Tuberkelbazillen im Blute und im Fleische als gesundheitsgefährlich anzusehen und nur im sterilisierten Zustande als menschliches Nahrungsmittel zu verwerten.

4. Bei akuter Miliartuberkulose, auch wenn die Erscheinungen einer frischen Blutinfektion nur in den grofsen Parenchymen (und nicht im Fleische) vorliegen, ebenso auch bei hochgradiger Abmagerung und substanzieller Veränderung des Feisches ist der ganze Tierkörper als gesundheitsschädlich vom Konsum auszuschliefsen und technisch zu verwerten.

Ebenso sind die tuberkulösen Organe und Fleischteile mit ihren Adnexen als im hohen Grade gesundheitsschädlich zu beseitigen event. technisch zu verarbeiten.

Die Gefahren, welche der menschlichen Gesundheit durch den Genufs des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere drohen, werden durch eine ordnungsmäfsige obligatorische Fleischbeschau mit Sicherheit beseitigt. Voraussetzung ist aber, dafs die ausführenden Organe der Fleischbeschau mit der Lehre von der Entstehung und Verbreitung der Tuberkulose im Körper sowie mit der Erkennung und richtigen Deutung der tuberkulösen Prozesse vollkommen vertraut sind. Solche Kenntnisse eines der schwierigsten Kapitel der Pathologie sind aber bei den nichttier-

ärztlichen Beschauern, die nach einem vierwöchigen Kursus an einem Schlachthofe das Fähigkeitszeugnis als amtlicher Fleischbeschauer erlangen können und denen auch eine Freigabe des Fleisches tuberkulöser Schlachttiere — allerdings mit einiger Einschränkung — überlassen ist, als vorhanden nicht anzunehmen. Es dürfte somit angebracht sein, die Kompetenz der Laienfleischbeschauer in der Beurteilung tuberkulöser Schlachttiere einer Prüfung zu unterziehen und einzuschränken.

Eine neue Methode zur Sterilisation chirurgischer, insbesondere schneidender Instrumente aus Metall.

Von

Privatdozent Dr. **H. Herzog,**
Berlin.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.)

Bekanntlich ist man sich von jeher darüber einig, dafs unsere schneidenden Instrumente bei der Sterilisierung durch Auskochen in Sodalösung qualitativ zum Nachteile verändert werden, indem sie — von mehr minder zufälligen mechanischen Läsionen der Spitzen und Schneiden durch die hierbei erforderlichen Manipulationen, von der Entstehung von Beschlägen abgesehen — hinsichtlich der besonders für den Ophthalmologen wesentlichen Eigenschaft, an ihrer Schärfe, einbüfsen.

Wie sehr wir auf eine tadellose Beschaffenheit der Schneiden zu halten genötigt sind, beweist wohl am besten der Umstand, dafs wir fast beständig auf der Suche nach zuverlässigen Schleifstätten sind, und nur wenige Firmen des In- und Auslandes unsere diesbezüglichen Ansprüche zu befriedigen in der Lage sind. Es dürfte aber hierin die Ophthalmochirurgie keine Sonderstellung beanspruchen können, und ist es in letzter Zeit bekanntlich Schleich[1]), der mit dem gröfsten Nachdruck darauf hinweist, wie unendlich schneller und nicht infektiös die Verheilung von glatten, mit scharfen Instrumenten angelegten Schnittwunden erfolgt gegenüber gerissenen und gequetschten durch stumpfe, sägende Instrumente gesetzten Gewebstrennungen.

Was nützt die sorgfältige Auswahl und Härtung der Stahlsorten, was nützt die Kunstfertigkeit des bei Weifs in London tätigen Schleifgenies, wenn die Schneiden in kurzer Zeit durch unzuträgliche Sterilisierungsmethoden ruiniert werden?

Es ist unter den heutigen Verhältnissen gar nicht möglich, die Güte des Schliffes eines schneidenden Instrumentes durch seine Brauchbarkeit bei der Benutzung zu kontrollieren, ungenügende Leistungen einer Schleifwerkstätte zurückzuweisen, wenn diese jederzeit den Einwand machen kann, dafs die *Instrumente* bei der Ablieferung in bester Verfassung gewesen und erst nachträglich bei der Sterilisierung beschädigt seien; da eine Kontrolle durch Probierleder u. dgl. nur hinsichtlich der Schärfe der Spitze, dagegen nur unvollkommen hinsichtlich der Schärfe der Schneide möglich ist, und es weiterhin dem Oper*ateur* unmöglich zugemutet werden kann, die Schneiden seiner Messer unter dem Mikroskop zu kontrollieren, so wird durch ein zwischen Ablieferung und Benutzung eingeschobenes Sterilisationsverfahren, welches ein Intaktbleiben der Schneiden nicht absolut gewährleistet, ein Faktor geschaffen, welcher allen Unzulänglich*keiten* in Ausbildung und Ausübung der Schleifkunst Tür und Tor öffnet. Von einer Kritik der neben der Auskochung in Sodalösung sonst in Anwendung gezogenen Sterilisierungsmethoden, insbesondere durch Seifenspiritus, Alkohol kann hier Abstand genommen werden; die Praxis hat hier längst in abfälligem Sinne entschieden.

Bei dieser Notlage erregte es wohl allgemein, besonders bei den Ophthalmologen, das gröfste Interesse, als von Grosse vor etwa zwei Jahren in mehrfachen Publikationen [2], [3], [4], [5] neue Apparate, sog. Messersterilisationsrohre, angegeben wurden, *die* neben einer absolut zuverlässigen Sterilisation die Instrumente hinsichtlich ihrer Schärfe und ihres Aussehens daraus völlig intakt hervorgehen lassen sollten.

Wie sehr die auf ein solches Ziel gerichteten Bestrebungen und entsprechend konstruierten Apparate einem allgemeinen Desiderium entsprechen, erhellt wohl am besten daraus, dafs die Grosseschen Apparate in Beschreibung und Abbildung

auch in der neuesten, die operative Technik in der Ophthalmologie auf lange Jahre festlegenden Neubearbeitung der Czermakschen Ophthalmochirurgie durch Elschnig[6]) Aufnahme gefunden haben.

Angesichts der hieraus ersichtlichen Bedeutung, die man den Grosseschen Sterilisationsprinzipien beilegt, mufs es um so befremdender erscheinen, dafs man nicht vorher auch nur einen Versuch machte, durch experimentell-kritische Untersuchungen sich ein Urteil über den wahren Wert dieser Sterilisationstheorie und der hiernach konstruierten Apparate zu bilden.

Um so mehr, als alles, was Grosse zur wissenschaftlichen Begründung seines konstruktiven Vorgehens vorbringt, in denkbar gröfstem Gegensatz steht zu den elementaren Grundlagen unseres sonstigen Sterilisationsverfahrens.

Die entschieden zeitgemäfse Aufgabe, Sterilisationsmethoden zu schaffen, die ein Intaktbleiben von chirurgischen Instrumenten aus Metall besonders hinsichtlich der Schärfe der Schneiden gewährleisten, veranlafste mich, nachdem ich im Herbst vorigen Jahres 6 Originalmessersterilisationsrohre direkt vom Fabrikanten bezogen hatte, in eine experimentelle Untersuchung der theoretischen und praktischen Grundlagen des Sterilisationsverfahren nach Grosse einzutreten, insbesondere um zu prüfen, ob und inwieweit die mit seinen Rohren zu erzielenden Resultate den auf den ersten Blick bestechenden Ausführungen Grosses entsprechen, sodann um ev. neue Wege ausfindig zu machen, um zu dem gesteckten Ziele zu gelangen.

A. Der erste Teil der vorliegenden Abhandlung ist somit der theoretischen und praktischen Untersuchung des Wertes der Sterilisationsmethode nach Grosse gewidmet.

I. Kritische Betrachtung der von Grosse selbst mit seinen Röhren erzielten Ergebnisse (vgl. [8]).

Für den nicht näher orientierten Leser sei vorerst eine kurze Beschreibung der Sterilisationsrohre nach Grosse vorausgeschickt. Es handelt sich im wesentlichen um ein be-

sonders geräumiges und langes Reagenzglas aus gleichmäfsig dünnem Glase. In dieses Rohr wird ein Messerschlitten aus Metall, welcher mit den zu sterilisierenden Instrumenten beschickt wird, hineingeschoben und alsdann die Öffnung des Rohres mit einem besonders sorgfältig ausgewählten Korkstopfen verschlossen. Um ein Herausschleudern des Korkes durch die Erwärmung und Ausdehnung der Luft im Innern des Rohres zu verhindern, wird der Kork durch eine um den Rand des Glases gelegte Drahtspirale unter Vermittlung einer Kette zurückgehalten. Zur Sterilisation der Instrumente wird das dergestalt beschickte und geschlossene Rohr in strömenden Dampf von 100° gebracht.

Zunächst ist als schwerwiegende Unterlassung hervorzuheben, dafs auf eine Resistenzprüfung des als *Test*objekt verwendeten Milzbrandsporenmaterials verzichtet wurde. Ob ein Milzbrandstamm mehr oder weniger resistent, wurde nicht auf dem üblichen Wege, etwa in der so bequemen Weise mit dem Ohlmüllerschen Apparat, vorgenommen, sondern mit dem Apparat (Messersterilisations*rohr*) selbst, dessen Wirksamkeit auf die Vernichtung der eingebrachten Keime erst noch festgestellt werden sollte. Ein Milzbrandstamm galt deshalb als ganz besonders resistent, weil er im Grosseschen Rohr auch nach 7—8 Minuten noch nicht abgetötet war.

Ein weiterer Einwand bezüglich der Beweiskraft der *Des*infektionsversuche Grosses richtet sich gegen die Verwendung von Neusilberplättchen zur Antrocknung des Staphylokokkenbzw. Milzbrandsporenmateriales.

Neusilber besteht zur Hälfte bis zu $^2/_3$ aus Kupfer. Wir wissen durch die Untersuchungen von Ficker[7]), dafs die *sog.* oligodynamischen (von Nägeli) Wirkungen des Kupfers in bezug auf die Hemmung des Wachstums und Abtötung von Keimen ganz aufserordentlich starke sind. (Wachstumshemmende Wirkung des in den Messinghähnen stehenden Leitungswassers.)

Die mit der — teils feuchten, teils angetrockneten — *Kultur* beschickten Neusilberplättchen wurden von Grosse nach dem Desinfektionsversuch in Bouillon versenkt. Wenn nun auch zur

Kontrolle andere Neusilberplättchen, ohne vorher in dem Messersterilisationsrohr der Einwirkung der Hitze und der »hygroskopischen« Wasserdampfmenge ausgesetzt gewesen zu sein, direkt in Bouillon verbracht wurden, so dürfte es klar sein, dafs von den im Rohre erhitzten und dem Wasserdampf von 100° ausgesetzten Neusilberplättchen weit stärkere metallische Rückwirkungen auf die daselbst deponierten Kulturmassen erfolgen mufsten, als von den dem Desinfektionsversuche nicht unterworfenen Neusilberblechstücken. Von ganz besonderem Interesse sind diesbezüglich die grundlegenden Untersuchungen Rubners[8]), nach welchen unter dem Einflusse der hygroskopischen Kondensation des Dampfes von 100° die hierbei gebildeten Wärmemengen ausreichen, um in den organischen Körpern chemische Umsetzungen zu bewirken, welche zur Produktion von SH_2-Dämpfen führen, in dem Mafse, dafs der zur Untersuchung verwendete Kupferbehälter angegriffen und durch Bildung von Schwefelkupfer geschwärzt wurde. Es werden also auch bei der Verwendung von Neusilber chemische Umsetzungen stattfinden, welche nach den über die Wirkungen der Kupferverbindungen vorliegenden Erfahrungen für das Leben der auf den Plättchen angetrockneten Keime nicht gleichgültig sind. Es sind demnach in keinem Falle Neusilberplatten als indifferentes Material zur Verwendung bei der Herstellung von Testobjekten anzusehen, und können deshalb die Grosseschen Resultate schon aus diesem Grunde nicht als beweisend geltend für eine lediglich durch die Einwirkung des Dampfes in seinen Rohren erzielte Sterilisation.

Betrachten wir nun die von Grosse mitgeteilten Versuchsergebnisse. Als Muster werden die Resultate von Versuch 56—57 angeführt. Hier, bei Milzbrand als Testmaterial, überall Sterilität. Dagegen auffallend Versuch 54—63: Bei sämtlichen mit Milzbrand beschickten Plättchen nach der »Sterilisation« Auswachsen der Keime in Bouillon in 2—3 Tagen. Grofse zieht hieraus den Schlufs, dafs das Milzbrandmaterial durch die 7 Minuten lang dauernde Behandlung in seinem Sterilisationsrohr so abgeschwächt worden ist, dafs Wachstum sich erst in

einigen Tagen zeigt. »Die zu diesem Versuche benutzten Milzbrandbazillen waren die resistentesten, die ich erhalten konnte. Bazillen resp. Sporen von zwei anderen Kulturen wurden schon nach 2 Minuten Sterilisationsdauer völlig abgetötet.«

Hierzu muſs man sich wohl mit Recht fragen, woher denn Grosse, abgesehen von der Prüfung durch sein Sterilisationsrohr, die Kenntnis gewonnen hat, daſs seine Sporen besonders resistent gewesen sind.

Versuche (Gr.) mit Staphylokokken (Vers. 61).

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
2. Platte	0	0	0	+
3. »	0	?	+	+
4. »	0	0	0	+
5. »	0	?	+	+
6. »	0	?	+	+

(+ = Wachstum).

Fazit: Staphylokokken nach 2 Minuten Sterilisationsdauer so abgeschwächt, daſs Wachstum sich erst nach einigen Tagen zeigte. (Grosse.) Endergebnis nach Grosse: Gleichgültig, ob das Kulturmaterial in feuchtem oder angetrocknetem Zustande zur Prüfung im Sterilisationsrohr verwendet wurde, zur Abtötung von Anthraxsporen genügte eine Sterilisationszeit von 8 Minuten, von Staphylokokken von 3 Minuten. Bei 10 Minuten Einwirkung unter allen Umständen sichere Keimfreiheit.

Wie mir scheint, muſs man einen ganz anders lautenden Schluſs ziehen:

1. Daſs gegen die Voraussetzungen, unter denen die Versuche erfolgten, schwerwiegende Einwände zu erheben sind.
2. Daſs die von Grosse selbst mitgeteilten und vorstehend zitierten Versuchsergebnisse eine ganz andere Deutung erfahren müssen, als es von seiner Seite geschehen ist. Bei der geringen Zahl der von ihm mitgeteilten Versuche zeigt sich in der Regel Abschwächung, nicht Abtötung. (Versuch 61.) Für unsere Zwecke kann es sich jedoch nur um die letztere handeln.

Von Privatdozent Dr. H. Herzog.

Zu einer Abschwächung reicht auch schon die oligodynamische Wirkung der von Grosse benutzten Neusilberplat[ten] an sich aus.

Es sind jedoch, um es von vornherein zu betonen, die theoretischen Grundlagen des Verfahrens nach Grosse in der Maſse irrtümlich und die praktisch-konstruktive Durchführung eine derartig technisch-mangelhafte, daſs es, auch abgesehen von der Verwendung von Neusilberplättchen, völlig unmöglich ist, ein Urteil darüber abzugeben, zu welchen physikalischen Faktoren die von Grosse mitgeteilten Versuchsergebnisse in ursächliche Beziehung zu setzen sind.

II. Kritische Erörterung der theoretischen Grundlagen des Verfahrens nach Grosse.

Gr. schreibt (2, S. 224):

»Ich fand, daſs mit frischer Staphylokokken[illegible]aufschwemmung infizierte Messer in völlig dampfdicht [illegible]rschlossenen Glasröhren¹) nach 10 Minuten langem Ver[illegible]len der letzteren im Dampfsterilisator stets steril wurden. [illegible] andere, gleichzeitig dem Sterilisationsprozesse unterworfene, [illegible]icht infizi[illegible] Messer aufwiesen, zeigten die Klingen weder [illegible]lag noch Fl[illegible] und ihre Schärfe litt nicht im geringsten; an den Inner[illegible] des Glasrohres machte sich bisweilen an vereinzelten St[illegible] ganz feiner Wasserdampfbelag bemerkbar.

Die theoretische Erklärung des beobachteten Vorg[illegible] dem die Hitze allein als sterilisierendes Agens schon [illegible] auszuschlieſsen war, weil trockene Hitze erst nach wei[illegible] Zeit eine Abtötung der Bakterien hätte herbeiführen [illegible] dürfte darin zu suchen sein, daſs die geringe Was[illegible] menge der im Glasrohr miteingeschlossenen atmosph[illegible] Luft ausreichend ist, um unter Einwirkung einer Tem[illegible] von ca. 100° C im Glasrohr eine regelrechte Wasserdamp[illegible] sation zustande kommen zu lassen. Meine Experiment[illegible] stätigen somit den von Rubner über die Dampfdesinfek[illegible]

1) Von mir gesperrt.

aufgestellten Satz: »Zur Abtötung (sc. von Bakterien) bei 90 bis 127° genügt die Gegenwart zunächst unbekannter, aber jedenfalls kleiner Mengen hygroskopischen Wassers.«

Hierauf ist zu erwidern:

1. Dafs Rubners Ausführungen von Grosse vollständig irrtümlich verstanden sind. Unter »hygroskopischem Wasser« ist nicht diejenige Wasserdampfmenge zu verstehen, die sich in freier Luft, etwa bei Zimmertemperatur — und demnach auch im Sterilisationsrohr bei Beginn des Versuches — befindet, sondern diejenige Wassermenge, welche — nach Art des Kristallwassers in kristallinischen Körpern — von sog. hygroskopischen Substanzen ev. bis zur Sättigung der hygroskopischen Affinität gebunden wird; ein Vorgang, welcher von Rubner (8, 9) als »hygroskopische Kondensation« bezeichnet ist, und als einer der Hauptfaktoren bei dem Zustandekommen einer Desinfektion zu betrachten ist, wobei jedoch nicht volle Sättigung der hygroskopischen Affinität erforderlich ist, sondern schon geringe Mengen hygroskopischen Wassers zur Abtötung genügen.

Das nach Rubner selbst bei der Bindung von nur sehr geringen Mengen aufserordentlich wirksame, hygroskopische Wasser ist somit etwas durchaus Verschiedenes von der Feuchtigkeitsmenge, die sich in dem Luftvolumen eines Sterilisationsrohres von Grosse bei Zimmertemperatur befindet.

2. Bei einem auch nur halbwegs eingehenden Studium der Rubnerschen Arbeiten konnte es Grosse unmöglich entgehen, dafs es gerade Rubner gewesen ist, welcher von jeher und überall die Notwendigkeit der Sättigung des Dampfes betont hat; dafs gerade Rubner in den Fällen, in denen es sich, wie bei den neuesten Versuchen (9), um eine Desinfektion bei niedrigen Temperaturen handelt, eine Sättigung mit Wasserdampf unter allen Umständen durch Anwendung eines Vakuums zu erzwingen sucht; dafs derselbe Autor noch an der Hand der letzten diesbezüglichen Untersuchungen (9), S. 212) einen Luftgehalt von 10% als die äufserste zulässige Grenze für die Unreinheit des Wasserdampfes erklärt hat.

Von Privatdozent Dr. H. Herzog.

Was also Grosse veranlafst hat, bei der Entwicklung [illegible] Theorie seines Apparates — die von ihm angenommene [illegible] Dampfdichtigkeit des Verschlusses als tatsächlich [illegible] handen vorausgesetzt — diesen Apparat, aus einer [illegible] licher Zimmerluft gefüllten Röhre bestehend — als gewöhnl[illegible] Desinfektionsapparat anzusprechen und sich bei der Begründung dieser These gerade auf Rubner zu stützen, ist ganz und gar nicht zu verstehen.

3. Grosse erklärt, dafs ihm die Vernichtung von Staphylokokken in 10 Minuten in völlig dampfdicht verschlossener Glasröhre gelungen sei. Wie ist es aber, wenn dieser Verschlufs wirklich dampfdicht war, möglich, dafs sich dann nachher auf den Innenwand des Glasrohres ein feiner Wasserbelag bemerkbar machte? Das ist physikalisch ein [illegible]nding. Wenn wir eine Glasröhre nehmen und zum Zwecke sich[illegible]en Verschlusses an beiden Enden zuschmelzen, dann in der Mitte über einer Flamme auch noch so stark erhitzen, dann wieder abkühlen lassen, so bemerken wir nun und nimmer, dafs sich an der Innenwand des Rohres eine Kondensation von Wasserdampf bildet. Es handelt sich hier um die bekannte Physik[illegible] warum es in einem Zimmer nicht regnet, und [illegible] Beantwo[illegible] bekanntlich dahin lautet, dafs die relative Feuchtigkeit der Zimmerluft zu gering ist, um es zu einer Kondensation [illegible] zu lassen. Ebensowenig können wir es von [illegible] in ein[illegible] eingeschlossenen Zimmerluft, nachdem sie [illegible] in ihrer [illegible] wieder bis zu ihrer Ausgangstemperatur [illegible] zurückgekeh[illegible] warten, dafs es in ihr zu einer Kondensation des Wass[illegible] kommt. — Wenn nun also in den Gros[illegible]schen Rö[illegible] nach der Sterilisation Wasserbeschläge zeigen — u[illegible] regelmäfsig der Fall —, dann ist damit der Beweis [illegible] dafs der Verschlufs nicht dampfdicht war, und da[illegible] irgend einer Seite her Wasserdampf in das [illegible] eingedrungen ist. Und das ist bei einem Verschlu[illegible] einem Korkstopfen auch gar nicht anders zu erwarten. E[illegible] ohne weiteres einleuchtend, dafs das Verhalten des Kor[illegible] keinerlei physikalische Konstanz zeigen, vielmehr sich durchau[illegible]

verschieden erweisen wird, je nachdem die Röhre längere Zeit unbenutzt oder häufiger gebraucht war. Ist die Röhre längere Zeit aufser Gebrauch, dann ist der Kork zusammengetrocknet, die Poren zwischen der Korkmasse erweitert, und dringt dann der strömende Dampf direkt in das Rohr. Ist dagegen der Kork durch häufige Einwirkung von strömendem Dampf erweicht, aufgequollen, so ist wohl der Verschlufs ein dichterer, die Korkmasse ist jedoch selbst sehr wasserreich und gibt nun ihrerseits an die Innenluft, deren Sättigungspunkt für Wasserdampf entsprechend der Erwärmung des Rohres erhöht ist, Wasserdampf ab, der sich nachher entsprechend der Abkühlung der Glaswand durch die Aufsenluft an der Innenfläche des Rohres, gleichgültig, ob sich daselbst ein Messerschlitten aus Metall befindet oder nicht, niederschlägt. Selbstverständlich wird diese Kondensation noch schneller erfolgen, wenn die Rohrwand aus Metall statt aus Glas besteht, entsprechend dem relativ besseren Wärmeleitungsvermögen des Metalles. Durch die Verwendung von Kork als Verschlufsmaterial sind somit vollkommen unkontrollierbare und undosierbare Verhältnisse geschaffen, die einen konstanten Effekt hinsichtlich der Erzielung einer Sterilisation ausschliefsen.

III. Es waren daher, um über die bei der Verwendung der Grosseschen Röhren in Betracht kommenden Verhältnisse ein klares Urteil zu gewinnen, eigene Versuche erforderlich. Dieselben erstreckten sich nach zwei Richtungen hin:

1. Wie verhält sich die Sterilisation in Glasröhren, die durch Zuschmelzen an beiden Enden absolut sicher verschlossen sind?

a) im Dampftopf,

b) im Ohlmüllerschen Apparat.

2. Wie verläuft die Sterilisation mit den Grosseschen Originalröhren im Dampftopf?

Bezüglich der Versuche der ersten Gruppe (ad 1.) war es ja eigentlich von vornherein klar, dafs es sich hier nur um eine Sterilisation mit erwärmter Luft handelte, und liegen ja

Von Privatdozent Dr. H. Herzog.

über die geringe Wirkung derselben bereits genügend zahlreich mitgeteilte und einwandfreie Beobachtungen vor.

Immerhin seien auch diese Versuche in Kürze mitgeteilt, teils ihrer technischen Versuchsanordnung wegen, teils um daran zu zeigen, wie außerordentlich leicht sich Grosse von der außerordentlich unvollkommenen Wirkung seiner Glasrohre im Wasserdampf hätte überführen können, wenn diese Röhren tatsächlich — nicht bloß der Annahme nach — dampfdicht verschlossen sind.

Als Testmaterial wurden benutzt:

α) Seidenfäden, an denen eine filtrierte Aufschwemmung (1 Öse auf 1 ccm) von 20stündiger Milzbrand-Agarkultur in Bouillon angetrocknet war. Die Resistenz derselben, im Ohlmüllerschen Apparat jedesmal einen Tag vor Anstellung eines Versuches von neuem geprüft, schwankte zwischen 3/4 und 1 Minute.

β) sterile Leinwandläppchen, in der gleichen Weise wie die Seidenfäden behandelt. Resistenz wie bei den Seidenfäden.

γ) Seidenfäden mit Mesentericussporen. Resistenz 5 Minuten.

a) Versuche mit zugeschmolzenen Glasröhren, welche mit dem Sporenmaterial beschickt waren und in den Ohlmüllerschen Apparat — an Stelle des Korkes mit dem Drahtnetz — eingeschoben wurden, daß die Lage der Seidenfäden dem Ort der Quecksilberkugel des Thermometers korrespondierte. In einer Serie von Versuchen wurde das Glasrohr außer mit den Seidenfäden auch noch an einer einige Zentimeter davon entfernten kugelig ausgezogenen Stelle mit Chlorkalzium beschickt, wiederum an beiden Enden zugeschmolzen und so vor Beginn des Versuches 24 Stunden im Dunkeln aufbewahrt.

Versuch 20.

Zugeschmolzenes Glasrohr von 2 cm Durchmesser mit drei M... fäden in den Ohlmüllerschen Apparat bei 100° gebracht. Au... darin 5 Minuten; dann Spitze abgesprengt die drei Fäden in eine ... Petrischale geschüttet, von dort mit steriler Pinzette in frisch sterilis... und abgekühlte Bouillon gebracht; Brutschrank 37°. Resultat nach 24 Stund... Bouillon klar. Sehr starke Flockenbildung an den Fäden,

Versuch 21 und 25.

Wie 20. Versuch; Aufenthalt im Ohlmüller-Rohr 15 Minuten. Resultat: Reichliches Auswachsen in Flocken.

Versuch 22 und 24.

Anordnung wie 20. und 21. Sterilisationsdauer je 10 Minuten. Resultat nach 24 Stunden: Sehr reichlicher Flockensatz.

Versuch 23.

Wiederholung von Versuch 20. Sterilisationsdauer 5 Minuten. Resultat: Mächtige Flockenbildung.

Gesamtresultat der Versuche 20—25 (Glasrohr mit Milzbrandfäden beschickt, zugeschmolzen und in das Ohlmüller-Rohr bei 100° gebracht). Die Milzbrandsporen sind auch nach einer Sterilisationsdauer von 15 Minuten nicht abgetötet, vielmehr in derselben Reichlichkeit ausgewachsen, wie die Milzbrandfäden in den nicht sterilisierten Kontrollröhrchen.

Versuch 26.

Anordnung wie bei den Versuchen 20 bis 25, jedoch mit in das Glasrohr eingeschlossenem Chlorkalzium. Sterilisationsdauer im Ohlmüller-Apparat 25 Minuten. Resultat: Reichliches Wachstum von Milzbrandkeimen.

Versuch 28.

Anordnung wie 26. Versuch (Glasrohr drei Milzbrandfäden, Chlorkalzium, Ohlmüller). Sterilisationsdauer 30 Minuten. Resultat: Sehr starkes Wachstum.

Es ist also bei Miteinschlufs von Chlorkalzium auch bei einer Sterilisationsdauer von ½ Stunde in keiner Weise Keimfreiheit erzielt.

Versuch 30.

Wie die bisherigen Versuche angeordnet, an Stelle von Milzbrandfäden Mesentericusfäden. Ohlmüller. Sterilisationsdauer 35 Minuten. Resultat: Sehr reichliches Wachstum.

b) Versuche, bei denen die mit dem Sporenmaterial (Milzbrand, Mesentericus) mit und ohne Chorkalzium beschickten und nachher zugeschmolzenen Glasröhren der Sterilisation im Kochschen Dampftopf unterworfen wurden.

Resultat der Versuche wie bei a. Insbesondere zeigte Versuch 35, bei welchem Mesentericusfäden der Prüfung unterworfen

Von Privatdozent Dr. H. Herzog.

wurden, und die Sterilisationsdauer auf eine ganze ... ausgedehnt wurde, dafs trotz dieser protrahierten ... stärkstes Wachstum erfolgte, ein dickes Oberflächenhäutchen gebildet wurde.

Wir sehen also, dafs, wenn die Versuche wirklich so aus-geführt werden, wie es einer strengen Durchführung des Grosseschen Prinzipes — Sterilisierung durch den in der mit-eingeschlossenen Luft enthaltenen Wasserdampf — entspricht, dafs dann Keimfreiheit schwach virulenten Milzbrandsporen gegenüber noch nicht in 30 Minuten, Mesentericus-sporen gegenüber noch nicht in einer vollen Stunde erzielt wird.

2. Versuche mit Grosses Originalröhren. Zunächst wurden einige Vorversuche angestellt, um den Temperaturgang im Innern des Rohres an einem in dasselbe versenkten Maximal-thermometer zu ermitteln.

Ein frischer, sorgfältig ausgewählter Kork wird mit einer Bohrung von 5 mm Weite versehen, alsdann 3/4 Stunden lang in kochendem Wasser gekocht; in die Bohrung des erweichten Korkes wird ein Maximalthermometer von ca. ... cm Dicke ... messer so weit eingeführt, dafs an dem oberen Ende ... Aufhängeöse des Thermometers herausragt. Der ... dem Thermometer versehene Stopfen wird zum Verschluss des Grosseschen Glasrohres verwendet, wobei das The... sich durch die ganze Länge des Rohres erstreckt, je... dem Boden und den Wänden des Rohres überall gle... Abstand besitzt. Das Rohr wird alsdann mit Hilfe ei... die Thermometeröse gezogenen Fadens am Dampfhelm ... und für eine halbe Stunde in den strömenden D... Koch schen Dampftopfes gebracht. Bei der Herausnah... sich: 1. Das Innenthermometer ist auf 99,8 ° gestiegen. ... Innenwand des Rohres ist sehr stark mit grofsen Wasse... beschlagen; am Boden des Rohres eine Ansammlung von W... deren starke Braunfärbung ihre Herkunft aus dem Korkst... beweist. Es gibt also der Kork je nach seinem Wasserge... Dampf an das Rohrinnere ab.

Einige weitere Vorversuche ergeben, dafs im gut verschlossenen Rohr die Temperatur 100° erreicht, wenn das Rohr durchschnittlich 12—15 Minuten im Dampftopf gehalten wird. Zu dem annähernd gleichen Resultat führt ein Versuch mit Phenanthren nach dem Sticherschen Verfahren (Zentralbl. für Chirurgie 99, S. 1291): Nach einer Gesamtaufenthaltsdauer des Rohres im Dampftopf (100°) von 23 Minuten ist die im Innern des Rohres an einer Drahtöse aufgehängte Phenanthrenprobe zu 2/3 geschmolzen (23 — 10 = 13 Minuten.)

Nach diesen Feststellungen konnte nunmehr zu den Sterilisationsversuchen mit dem Grosseschen Rohr unter Verwendung des diesem beigegebenen Korkstopfens übergegangen werden. Dieselben erfolgten in der Weise, dafs in die Branchen einer sterilisierten Cornet-Pinzette je zwei Leinwandläppchen, an welchen Milzbrandsporen von geprüfter Resistenz angetrocknet waren, eingeklemmt wurden, die Cornet-Pinzette in die Einschnitte des beigegebenen Messerschlittens eingefügt wurde, alsdann der so beschickte Messerschlitten in das Rohr hineingeschoben, und letzteres mit dem Originalstopfen fest verschlossen wurde. Das Rohr kam dann wieder, befestigt an dem Helm des Dampftopfes, in strömenden Dampf von 100°.

Versuch 31.

12 Uhr 53 Min.: Helmthermometer zeigt 100°; Wechsel der Helme, Einbringen des Rohres. Temparaturabfall.

12 Uhr 57 Min.: Das Thermometer des zweiten Helmes (mit Rohr) zeigt nun ebenfalls 100°.

1 Uhr 2 Min.: Herausnahme und Öffnen des Rohres. Die Läppchen werden direkt durch Öffnen der Cornet-Pinzette in sterile Bouillon geschüttet- Brutschrank 37°.

Resultat: der Sterilisation von 5 Minuten Dauer: Reichliches Wachstum.

Versuch 32.

Anordnung wie vorher. Sterilisationsdauer 13 Minuten. Resultat: Reichliches Anwachsen von Milzbrandkeimen.

Versuch 33.

Wie 32; Sterilisation 15 Minuten. Resultat wie bei Versuchen 31 und 32.

Versuch 34.

Wie die vorangegangenen Versuche: Sterilisation 30 Minuten. Resultat: Reichliches Wachstum.

Von Privatdozent Dr. H. Herzog.

Gesamtresultat der Versuche 31—34: In keinem Fa[illegible] selbst bei einer Sterilisationsdauer von 30 Minut[illegible] nicht, ist es mittels der Grosseschen Sterilisationsrohre unt[illegible] Innehaltung der vom Autor angegebenen Versuchsbedingunge[illegible] möglich gewesen, Milzbrandsporenmaterial von schwacher Viru[illegible] lenz durch strömenden Dampf von 100° abzutöten.

Die kritische Untersuchung des Grosseschen Sterilisationsprinzipes und der nach diesem Prinzip konstruierten Apparate führte somit zu folgenden Ergebnissen:

Zu I. Die von Grosse selbst erzielten und [illegible] mitgeteilten Versuchsresultate sind einer anderen Deutung zu[illegible]gängig, wie sie ihm selbst gegeben ist. Gegen die Versuchsanordnung sind wesentliche Bedenken zu erheben.

Zu II. 1. Die Theorie der Grosseschen [illegible] Apparate beruh[illegible] auf einer unzutreffenden Auffassung der Rub[illegible]nerschen Sätz[illegible] zur Theorie der Dampfdesinfektion.

2. Ist der Verschlufs der Rohre wirklich [illegible] dampfdicht, d[illegible] handelt es sich nur im wesentlichen um ei[illegible] Sterilisatio[illegible] trockener, erwärmter Luft, über deren unzu[illegible]ichende W[illegible] im Verhältnis zum strömenden Dampf von 100° bere[illegible] reiche, absolut beweiskräftige Beobachtungen vorliegen.

3. In Wirklichkeit kann jedoch von ei[illegible]em einw[illegible] Verschlufs bei Verwendung von Kork als Verschlu[illegible] nicht die Rede sein.

Zu III. Die eigenen Versuchsergebnisse des Verfasse[illegible] in absolutem Gegensatz zu denjenigen Gro[illegible]es. — M[illegible] also hinsichtlich der Grosseschen Sterilisa[illegible]nsrohre sa[illegible]

1. Ist der Verschlufs der Rohre tatsäc[illegible]h, wie es [illegible] annimmt, dampfdicht, dann ist nach den lä[illegible]gst bekannt[illegible] fahrungen über die Wirkungen trockener, er[illegible]wärmter Luft [illegible] brauchbare Sterilisation durch die Einwirkung von strömen[illegible] Dampf von 100° auf die Aufsenwände des Rohres ausg[illegible] schlossen.

2. Ist dagegen der Korkverschlufs undicht oder gibt derselbe Wasserdampf an das Rohrinnere ab, so liegen vollkommen unkontrollierbare und undosierbare Verhältnisse vor, welche die zu postulierende Sicherheit einer Sterilisation in keiner Weise gewährleisten.

3. Dringen gröfsere Dampfmengen (über 90° des Luftgehaltes) in das Rohrinnere oder werden dieselben an das Rohr abgegeben, so kommt wohl eine sichere Sterilisation zustande; das Verfahren unterscheidet sich dann aber in nichts von einer Sterilisation im freien, strömenden Dampf, und sind dann die Röhren überhaupt unnötig.

Dafs es Grosse überhaupt nicht darauf ankommt, den Wasserdampf auszuschliefsen, beweist der Umstand, dafs er es für die Sterilisation urologischer Instrumente empfiehlt[5]), das Rohr nicht mit einem Korkstopfen, sondern mit einem Wattepropf zu verschliefsen.

B. Das am Eingang aufgestellte Problem, das von Grosse in verdienstvoller Weise aufgenommen ist, ist somit durch die von ihm selbst konstruierten Apparate und die im Zusammenhang hiermit entwickelten Theorien nicht als gelöst zu betrachten.

Seine Lösung mufste daher auf der Basis neuer Konstruktionsprinzipien versucht werden.

Die Hauptsache bei jeder Sterilisationsmethode ist es wohl, dafs der Operateur die beruhigende, seinem Verantwortlichkeitsgefühl entsprechende Gewifsheit gewinnt, dafs Freiheit von lebensfähigen Keimen, gleichviel welcher Art, unter allen Umständen erzielt ist. Dafs die Anforderungen hinsichtlich der Zuverlässigkeit auch bis auf die Abtötung von Sporen normiert werden müssen, beweisen u. a. die Untersuchungen von Silberschmidt[10]) [11]), nach denen der sonst nicht pathogene Bacillus subtilis, und entsprechend die allfällig im Boden vorhandenen Abarten desselben schwerste Eiterung im Glaskörper hervorrufen können; es stellen offenbar die Medien des Auges

einen natürlichen Nährboden von optimaler Beschaffenheit. Ke...
so dafs auch für andere, gewöhnlich nicht virulente Keime
eine elektiv pyogene Wirkung gegenüber dem Glaskörper,
dessen direkte oder indirekte Berührung mit Keimen müssen wir
jeder den Bulbus eröffnenden Operation gefafst sein (Axenfeld, fe...
gestellt werden konnte. (Vgl. Sattler u. Lobanow, 1...
S. 541). Es können demnach die Vorschriften zur Sterilisation
von Instrumenten gerade für den Ophthalmologen nicht hoch
genug geschraubt werden, zumal da jede traumatische Eiterung
für gewöhnlich den Tod des Auges bedeutet, und es schon
ganz aufsergewöhnlicher Mafsnahmen und der weitgehendsten
Erfahrung bedarf, um, wenn es überhaupt glückt, einen in der
Ausbildung begriffenen Ringabszefs oder eine infektiöse Irido-
cyclitis noch zum Stillstand zu bringen. (vgl. Kuhnt, 13. S. 133,
136.)

Seit der Existenz des Kochschen Dampftopfes ist die un...
endliche Überlegenheit der Wirkung des strömenden Dampfes
hinsichtlich der Einfachheit seiner Anwendung und seiner glei...
mäfsig sicheren Vernichtungskraft allgemein anerkannt, und
auch hier in den vorstehenden Versuchen sei die unvergleich...
Energie — im Ohlmüller-Apparat — gegenüber der trockenen
auf 100° erwärmten Luft in den zugeschmolzenen Gl...
auf das deutlichste zum Ausdruck gelangt.

Es erschien daher berechtigt, dem frei strömende...
dampf von 100° auch hier bei der Sterilisation v...
gischen Metallinstrumenten den Vorzug zu geben, ...
sterilisation solcher zum Prinzip zu erheben, und h...
sich nur darum, theoretisch und konstruktiv-prak...
Methode auszubilden, bei welcher Beschädigungen der In...
durch den Dampf von 100° vermieden werden.

Man könnte zu diesem Zweck vielleicht auch darai...
nach dem Vorgange von Rubner den Siedepunkt des
durch Anwendung eines Vakuums herunterzudrücken u...
Verlust an Desinfektionskraft, wie ihn die niedrigere Temp...
des Dampfes bedingt, durch Beimengung von Formaldehy...
dämpfen auszugleichen, ein Verfahren, dessen Anwendung

Zukunft für die Sterilisierung von in der Chirurgie benötigten Gegenständen aus Gummi, Kautschuk u. dergl. (Drainröhren, Gummi- und Seidenkatheter, Nähmaterial aus Seide und Catgut, Kautschukspatel und Löffel, Jägersche Hornplatten, Snellensche Blepharostaten mit Hornplatte usw.) in grofsen Betrieben von gröfstem Wert sein wird (vgl. 14, S. 241 bis 279).

Wenn man indessen auch noch nicht von vornherein sagen kann, in welcher Weise häufige Erhitzungen auf 100° auf die Struktur des Stahles einwirken, so betrachtet man sie im allgemeinen doch als gegenstandslos, und konnte man deshalb zunächst mit einem einfacheren Verfahren, auf der ausschliefslichen Verwendung des strömenden Dampfes von 100° beruhend, auszukommen suchen.

Es führten nun folgende Erwägungen und Feststellungen zur Lösung des in Rede stehenden Problems:

Eine Schädigung von Instrumenten, die Bildung der bekannten Rostflecken unter der Einwirkung des Dampfes erfolgt stets dann, wenn der Wasserdampf auf niedriger temperierten Metallstellen in tropfbar flüfsiger Form zur Kondensation gelangt.

Dagegen behalten die Flächen eines Instumentes aus gewöhnlichem Messerstahl ihren Metallglanz unverändert bei, wenn sich das Wasser während der ganzen Dauer seiner Einwirkung in vollkommen gasförmigem Zustande befindet.

Dieses Verhalten beruht auf der bekannten Tatsache, dafs Eisen in reinem Wasser unverändert bleibt. Wasser in Gasform ist aber chemisch-rein, entsprechend der Idee des Destillationsprozesses, und vollzieht sich seine Verunreinigung erst dann, wenn bei der Kondensation des Wassers gleichzeitig vorhandene Kohlensäure und Luft von ihm absorbiert werden, und sind es bekanntlich diese in Wasser gelösten Gase, welche die Oxydation bewirken. Ein rasches Verrosten von Gegenständen aus Eisen, etwa des in unseren Schränken und Kästen aufbewahrten Instrumentariums, ist also auch bei hohem Feuchtigkeitsgehalt der Luft und Gegenwart von Kohlensäure nicht zu befürchten, so lange durch Sinken der Temperatur bedingte Kondensationen,

Von Privatdozent Dr. H. Herzog.

durch welche die angreifenden Gaslösungen auf Metallteile
poniert werden, vermieden werden.

Eine Sterilisierung von Stahlinstrumenten kann also o
eine Spur von Rosterzeugung auch durch frei strömenden o
auch gespannten Dampf unter folgenden 3 Bedingungen bewi
werden.

1. Die Instrumente müssen im geschlossenen Sterilisierrau
auf den Temperaturgrad vorgewärmt werden, den der nachhe
einströmende Wasserdampf besitzt.

2. Es muſs der Sterilisierraum mitsamt den in ihm unter-
gebrachten Instrumenten während der ganzen Dauer des Sterili-
sationsprozesses durch eine besondere Erwärmungsvorrichtung
dauernd auf der betreffenden Dampftemperatur erhalten werden,
damit insbesondere an den an die Auſsenluft grenzenden Wänden
des Sterilisationsraumes Kondensationen vermieden werden, bzw.
damit nicht dann an den Wänden haftende Wassertröpfch
durch die Gewalt des einströmenden Dampfes mechanisch
gerissen und auf die Instrumente geschleudert werden.

3. Wollte man nun nach Ablauf der Desinfektionszeit
weiteres den Sterilisierraum öffnen, so würde natürlich
seinem Innern befindliche Wasserdampf bei der Berüh
der kalten Auſsenluft sofort kondensiert werden und das
wasser mit den Instrumenten während ihres Herausn
dem Sterilisierraum in Berührung kommen. Dieses Mo
unberücksichtigt bleiben, wenn die Instrumente sofort
Sterilisation zur Verwendung gelangen. Soll jedoch ei
sation, besonders im Falle einer beabsichtigten läng
wahrung der Instrumente im keimfreien Zustande,
Umstände vermieden werden, so muſs vor dem
Sterilisierraumes derselbe von dem darin enthaltene
dampf evacuiert werden, theoretisch bis zu dem Gr
die relative Feuchtigkeit im Innern mit der relativen F
keit der Auſsenluft übereinstimmt.

Diese Grundprinzipien des neuen Verfahrens gelangt
dem auf Seite 388 auf Fig. 1 abgebildeten, von der F

F. & M. Lautenschläger hergestellten Versuchsmodell zur praktischen Durchführung.

Dasselbe besteht 1. aus dem mit Wasserstandrohr, Thermometer und Dampfauslaſshahn (*m*) versehenen Dampfkessel (*a*), 2. aus dem (provisorischen) Dampfüberleitungsrohr (*b*). Dasselbe ist versehen mit einem eingeschalteten Hahn (*c*), der den Dampfentwickler (*a*) vom Sterilisierraum (*e*) abschlieſst, und mit einem Ansatzrohr (*d*). Dieses Ansatzrohr ist verschlieſsbar durch den Hahn (*f*) und dazu bestimmt, zur Aufhebung des Vakuums in (*e*) Luft einzulassen. Oberhalb des Hahnes (*f*) trägt das Ansatzrohr

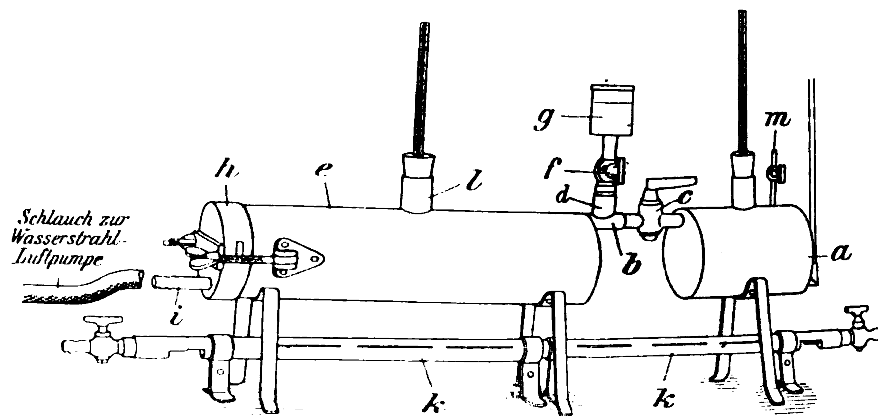


Fig. 1.

eine mit Watte zu füllende Hülse (*g*), um die einströmende Luft zu waschen. 3. Aus dem Sterilisierraum (*e*), in welchen die Instrumente ohne weiteres, bezw. auf Messerbänkchen gelagert, hineingeschoben werden. Bei (*h*) befindet sich der Verschluſsdeckel des Sterilisationsrohres, und wird die Abdichtung des Verschlusses durch eine auf der Innenfläche des Verschluſsdeckels angebrachte Asbestplatte mit Hülfe der beiden seitlich angebrachten Verschraubungen bewirkt. In den Boden des Verschluſsdeckels ist ein Rohrstutzen (*i*) eingefügt, durch welchen während der Sterilisation der Dampf frei abströmt. Nach ihrer Beendigung wird über den Rohrstutzen ein Stück Vakuumschlauch gestreift, welcher den Sterilisierraum mit einer auf der Fig. 1 nicht sichtbaren Wasserstrahl-Luftpumpe in Verbindung setzt.

und dementsprechend unabhängig voneinander eine verschiedene Einstellung der Heizflamme gestatten. a) als Heizflamme für den Dampfkessel, b) zur Erwärmung des Dampfüberleitungsrohres (*b*), um in diesem eine Kondensation des Dampfes zu verhüten; zur Kontrolle der Temperatur des Überleitungsrohres war auch in den Deckel der Hülse (*g*) ein auf der Fig. 1 nicht abgebildetes Thermometer eingefügt, das mit seiner Quecksilberkugel auf den Metallboden der Hülse aufstiefs.

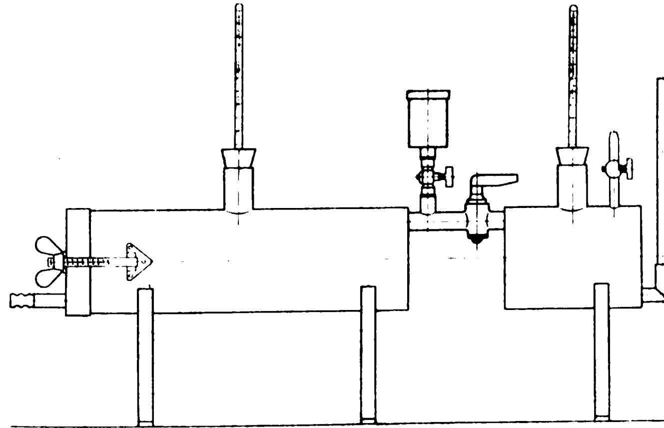


Fig. 2.

c) Zur Vorwärmung und Konstanterhaltung der Temperatur der Wände des Sterilisationsraumes einschliefslich der dort untergebrachten Instrumente. Auch hier gestattet ein bei (*l*) eingesetztes Thermometer eine gesonderte Ablesung der Temperatur.

Fig. 2 stellt einen medianen Längsdurchschnitt des Versuchsmodells dar.

Es handelt sich also überall um möglichst einfache Verhältnisse, um einen klaren Einblick in die Natur der Versuchsbedingungen zu gewinnen.

Der Verlauf des Sterilisationsprozesses, so, wie er mit Hilfe des obenstehend beschriebenen und abgebildeten provisorischen

Versuchsmodelles durchgeführt werden kann, gestaltete sich praktisch in folgender Weise:

Nachdem der Verschlufsdeckel bei *h* aufgesetzt war, wurden zuerst die Vorwärmungsflammen unter *b* und unter *e* angezündet und so lange gesondert reguliert, bis sich die Temperatur dortselbst konstant auf etwa 102° hielt. Dann wurde der Deckel abgenommen und nach Einbringung der Instrumente, bzw. eines Messerbänkchens, auf welchem mit Hilfe einer sterilen Glimmerplatte eine Anzahl von Seidenfäden mit Milzbrandsporen von bekannter Resistenz deponiert war, möglichst schnell wieder aufgesetzt. — Bei den hier vorliegenden Dimensionen des Sterilisationsraumes, bei Einbringung eines Messerbänkchens, auf welchem ein Maximalthermometer von der Länge des Sterilisationsraumes befestigt war, und bei einer derartigen Einstellung der Flamme des Heizkörpers unter *e*, dafs sich die Temperatur im Innern des Sterilisationsraumes konstant auf ca. 102° hielt, dauerte es alsdann durchschnittlich ca. 4—5 Minuten, bis nach dem Wiederaufsetzen des Deckels die Temperatur des im Innenraum befindlichen Maximalthermometers auf dem Messerbänkchen auf 102° angestiegen war. Inzwischen war auch — nach dem Öffnen des Hahnes bei *m* und Schliefsen der Hähne bei *c* und bei *f* — die Heizflamme unter *a* angezündet und deren Dimensionen so gewählt, dafs nach Ablauf der vorerwähnten 5 Minuten im Kessel die Siedetemperatur erreicht war.

Darauf Schliefsen des Hahnes bei *m* und Öffnen des Hahnes bei *c*. Nach Ablauf der in Aussicht genommenen Sterilisationszeit Aufstreifen des Vakuumschlauches bei *i* und Ingangsetzen der Wasserstrahlluftpumpe. Öffnen des Hahnes bei *m* und Schliefsen des Hahnes bei *c*. Späterhin wurde das umständliche Aufstreifen des Schlauches bei *i* vermieden durch Einschaltung einer dreihalsigen Woulffschen Flasche in den Vakuumschlauch als Kondensgefäfs, in deren mittleren Hals ein Hahn eingefügt war, der bei der Sterilisierung offen, bei der Erwärmung geschlossen war.

In längstens einer halben Minute war dann, wie die diesbezüglichen Versuche ergaben, bei Verwendung von zwei zu-

sammengekuppelten, mit Manometer versehenen und kräftig wirkenden Wasserstrahlpumpen der Sterilisationsraum dampffrei gemacht. Darauf Öffnen des Hahnes bei *f*, durch den die Luft in gewaschenem Zustande einströmt, Abnehmen des Deckels und Herausnahme der Instrumente. Das ganze Verfahren mit seinen 3 Hauptphasen, der Vorwärmung, der Sterilisation und der Evakuierung, erscheint nach obiger Beschreibung etwas umständlich und viel Sorgfalt und Aufmerksamkeit zu erfordern. Es dürfte jedoch klar sein, daſs die Umständlichkeit nur eine scheinbare und durch die primitive Ausführung des Versuchsmodells bedingt ist, welche im Interesse der gröſstmöglichen Einfachheit der Versuchsbedingungen geboten war.

Es ist auch ohne weiteres ersichtlich, auf welche Abänderungen sich die Verbesserungen der praktisch gebrauchsfähigen Apparate hinsichtlich einer leichteren, die Möglichkeit eines Versehens ausschlieſsenden Handhabung erstrecken werden.

Zunächst handelte es sich nun darum, die praktische Brauchbarkeit des Verfahrens an dem beschriebenen Versuchsmodell, welches den Grundprinzipien des Verfahrens in einfachster Weise gerecht wird, zu erweisen.

Von den zu diesem Zwecke angestellten Versuchen waren die ersten darauf gerichtet, den Nachweis zu erbringen, daſs die der Dampfdesinfektion in der hier beabsichtigten Weise unterworfenen Stahlinstrumente tatsächlich unversehrt bleiben.

Diesbezüglich ergaben, nachdem alle anfänglichen konstruktiven Mängel beseitigt waren, wie es bei dem abgebildeten Modell der Fall ist, die Versuche ein ganz und gar befriedigendes Resultat, und macht es einen geradezu verblüffenden Eindruck, die frisch aufpolierten Instrumente, auch wenn sie noch so häufig und noch so lange mit strömendem Dampf behandelt sind, nach der Beendigung der Sterilisation und Evakuierung des Sterilisationsraumes absolut trocken und ohne Spur von Rostflecken oder Beschlägen, vollkommen blitzblank und intakt vorzufinden, als wenn mit ihnen nichts geschehen wäre.

Es war nun noch die Desinfektionskraft des Apparates zu prüfen. Allerdings war es ohne weiteres klar, daſs bei Ver-

wendung von strömendem Dampf als Sterilisationsmittel ein Mifserfolg ausgeschlossen sein mufste. Immerhin war die Möglichkeit zu Differenzen in seiner Wirksamkeit gegenüber derjenigen des Kochschen Dampftopfes oder des Ohlmüllerschen Apparates in folgenden Momenten gegeben: In den Kochschen Dampftopf und in den Ohlmüller-Apparat, bzw. den Hamburger Apparat werden die Objekte in kaltem Zustande eingebracht. Es äufsert sich demnach bei diesen Apparaten an den Objekten neben der hygroskopischen Kondensation auch eine thermische Kondensation (vgl. Rubner, 14. Bd. 56, S. 214). Bei dem Ohlmüller-Apparat werden ferner die Seidenfäden auf einem Tischchen, dessen Drahtgewebe abgekühlt ist, in den Dampfraum gebracht. Es ist also hier eine ganz bedeutende thermische Kondensation in Betracht zu ziehen. Demgegenüber werden bei meinem Versuchsmodell die Testobjekte lufttrocken in den Sterilisationsraum gebracht, sie werden hier in dem Grade vorgewärmt, dafs nachher bei dem Einströmen des Dampfes jede durch thermische Kondensation bedingte Bildung von tropfbar-flüssigem Wasser unter allen Umständen absichtlich vermieden wird. Es erhebt sich nun die theoretisch bedeutsame Frage, ob hierdurch bei meinem Apparat der Desinfektionsvorgang verschlechtert wird.

Die verdienstvollen Untersuchungen Rubners haben dieses Gebiet in sehr dankenswerter Weise in dem Mafse geklärt, dafs eine Beantwortung dieser Frage ohne weiteres möglich ist. Im Gegensatz zu den Anschauungen von Sambuc u. a., nach welchen der Dampf- im Gegensatz zu dem kochenden Wasser- »wärmer« wirken soll, durch seine Kondensation »die Wärme« vermehren soll, die Wärmeleitungsfähigkeit des Dampfes das Eindringen der Wärme begünstigen soll, ferner die Kapillaren sich mit Wasser füllen sollen und eine Kondensationswelle, welche die Wärme erzeugt, ins Innere rücken soll, haben Rubners Untersuchungen den Nachweis geliefert[7]), (Zur Theorie der Dampfdesinfektion S. 725):

1. Dafs die hygroskopischen Eigenschaften sich auch im Dampfstrom und bei Temperaturen weit über 100° äufsern.

2. Ja, die Geschwindigkeit, mit der das Wasser gebunden wird, erreicht im Dampf von 100° eine aufserordentliche Höhe.

3. Dafs die Bindung des hygroskopischen Wassers als eine bedeutende Wärmequelle figuriert. (S. 726 a. a. O.)

4. Dafs die Wärmeerzeugung durch hygroskopische Bindung bei Objekten, welche vorgewärmt sind, eine noch weit erheblichere ist als bei einfach trockenen Stoffen: »Wenn in trockener Wolle die Temperatur in 20 Minuten 117° erreichte, war sie in Wolle, welche auf 88° vorgewärmt war, in 10 Minuten schon auf 134° gestiegen.« (S. 728 a. a. O.)

5) »Die Tötungsbedingungen der Mikroben können vom physikalischen Standpunkte nur in bestimmten Wärmegraden und anderseits in dem Feuchtigkeitszustand der Dampfart und des Luftdampfgemisches liegen. Insofern freiliegende Mikroben dabei in Frage kommen, hat man wohl im allgemeinen angenommen, dafs mit der Tötung eine Kondensation von Wasser Hand in Hand geht. Diese Anschauung findet sich vielfach als selbstverständliche Voraussetzung unterlegt . . . . Meine Beobachtungen lassen diese einfache Kondensationshypothese nicht mehr allgemein als haltbar erscheinen; wenn man sich über die physikalischen Eigenschaften trockener Mikroben eine Vorstellung bildet, kommt man nicht darüber hinweg, dafs auch sie, wie jedes unter der Dampftemperatur liegende Objekt, zwar zur Kondensation Veranlassung geben können, aber ebenso wohl auch nur mehr oder minder hohe Grade der kygroskopischen Sättigung aufweisen können. Eine Fundamentalfrage würde also meines Erachtens die sein, ob für den Akt der Tötung tropfbar-flüssiges Kondenswasser oder das chemisch gebundene hygroskopische Wasser hinreichend ist. Es befremdet die in der Literatur . . . . . immer wiederkehrende Unklarheit über die Natur dieser beiden Vorgänge.« (Zur Theorie der Dampfdesinfektion, II, S. 323—324.)

Weiterhin aus den eigenen nunmehr angestellten diesbezüglichen Versuchen (a. a. O. S. 327.):

Da die Sporenfäden in absolut trockenem Zustande eingeführt wurden, mufste die hygroskopische Anziehung eine maximale gewesen sein, und für die Erwärmung des Objektes mehr als ausreichen; es mufs daraus mit Bestimmtheit geschlossen werden, dafs nur hygroskopisches Wasser zur Tötung der Mikroben genügt.

Ferner S. 329: »Für die endogenen Sporen kann man unmöglich annehmen, dafs sie keine hygroskopischen Eigenschaften besitzen. Die mit Sporen besäten, trockenen Seidenfäden werden sich raschestens mit dem Feuchtigkeitszustande des Dampfes ins Gleichgewicht zu setzen versuchen, und da wir trockenes Material (im vorgewärmten Raum, Verf.) anwandten, so kann es sich in allen Fällen nur um Aufnahme hygroskopischen Wassers gehandelt haben. Dieses genügt also zur Tötung.«

Darauf (S. 332): Es ist naheliegend, wenn auch nicht gerade zwingend, die Veränderungen, welche zur Tötung führen, sich am Eiweifs ablaufend zu denken. Seine Wichtigkeit als Zellbestandteil läfst alle Veränderungen desselben besonders bedeutungsvoll erscheinen . . . . . .

S. 333: »In den vegetativen Formen hat man auch koagulierbare Eiweifskörper gefunden . . . . . Die bisher bekannt gewordenen Tatsachen sprechen dafür, dafs bei endogenen Sporen die Eiweifsnatur dieselbe sein wird, wie bei den vegetativen Formen, aus denen sie entstehen, und dafs diese Umwandlung sich wesentlich durch Wasserabgabe vollzieht.«

Bei der Prüfung über die Koagulationsbedingungen von koagulierbaren Eiweifsmassen kommt nun Rubner (S. 334) zu dem Schlufs:

»Die Koagulation von trockenem Eiweifs kann demnach in Dampf auch ohne direkte Duchnässung mit tropfbar flüssigem Wasser vor sich gehen.«

Schon auf Grund dieser obigen Darlegungen Rubners, denen sich a. a. O. noch eingehende Erörterungen über die bei Dampf bei 100° stattfindenden chemischen Umsetzungen und deren Einflufs auf organische Substanzen anschliefsen und aus denen insbesondere hervorgeht, dafs der Sauerstoff des

Wassermoleküls, der in der Bindung als hygroskopisches Wasser den durch Wärmebewegung gelockerten organischen Verbindungen naheliegt, eine aggressive Substanz darstellt, können wir also sagen:

1. Dafs zum Zustandekommen einer Desinfektion tropfbar flüssiges Wasser, wie es bei der thermischen Kondensation zur Einwirkung kommt, nicht erforderlich ist.

2. Dafs die Abtötung von Keimen wesentlich durch die hygroskopische Bindung der Wassermoleküle zustande kommt, und zwar zum Teil auf dem Wege der Koagulation, welche im Dampf auch ohne direkte Durchnässung mit tropfbar flüssigem Wasser vor sich gehen kann, teils auf dem Wege chemischer Umsetzungen, wobei insbesondere der Sauerstoff der hygroskopisch gebundenen Wassermoleküle eine aggressive Rolle spielt.

Es ist demnach nicht als ein Nachteil, nicht als eine Erschwerung des Desinfektionsvorganges zu betrachten, wenn bei dem hier vorgeschlagenen Verfahren der Instrumentensterilisation das Auftreten von tropfbar flüssigem Wasser im Interesse des Intaktbleibens der Instrumente prinzipiell von vornherein und während der Dauer der Sterilisation absolut ausgeschlossen wird. Ja, die Vorwärmung und dauernde Anwärmung ist prinzipiell als ein die Sterilisation begünstigendes Moment zu betrachten, insofern, als durch die Trocknung die hygroskopische Bindung, auf welcher im wesentlichen neben den Temperatureinflüssen die Abtötung der Mikroorganismen beruht, unter kräftiger Wärmebildung (vgl. Rubners Versuch mit der auf 88° angewärmten Wolle) befördert wird. Inwieweit dieser Vorteil unter Umständen zum Teil wieder aufgehoben wird durch die Entstehung von überhitztem Dampf, wird noch unten bei der nunmehr erfolgenden Mitteilung der Sterilisationsversuche zu erörtern sein.

Die letzteren anlangend, so wurden zur Prüfung des mit dem beschriebenen Versuchsmodell zu erzielenden Sterilisationseffektes wiederum — aus den am Eingang (S. 384) angeführten Gründen — an Seidenfäden nach der üblichen Vorschrift angetrocknete Milzbrandsporen verwendet. Aber während es sich bei den früheren Versuchen (zur Prüfung der Sterilisation mittels der Grosse-

schen Rohre usw.) um frisches Sporenmaterial handelte, dessen Abtötung im Ohlmüller-Apparat in 3/4—1 Minute (cf. oben) zustande kam, gelangten jetzt 25 Tage alte, über Chlorkalzium getrocknete Milzbrandfäden zur Verwendung.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen E. Neides (vgl. Heim, 15, S. 191) ergab es sich bei der Prüfung mit dem Ohlmüller-Apparat, dafs inzwischen die Resistenz dieses alten Sporenmaterials ganz erheblich gestiegen war. Nach 3 Minuten Dampfwirkung erfolgte noch regelmäfsig ein Auswachsen der Sporen, bei 4 Minuten Ohlmüller war das Verhalten schwankend, und erst 5 Minuten Dampfbehandlung ergaben gleichmäfsige Sterilität der Bouillonröhrchen. Dementsprechend hatten die Sterilisationsversuche mit dem neuen Apparat ein völlig negatives Resultat als Sterilisationszeiten von nur 4 Minuten Dauer (Versuch 36 und 37) oder gar von nur 2,5 Minuten Dauer Versuch 38) verwendet wurden.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dafs nach Vorwärmung des Sterilisators und Anheizung des Kessels Messerbänkchen in den ersteren eingeschoben wurden. Auf den Stegen der Messerbänkchen waren entsprechend zugeschnittene, durch Auskochen in Salzsäure, Auswässern und Sterilisation im Heifsluftschrank sterilisierte Glimmerplatten befestigt; auf ihnen befand sich eine Anzahl Milzbrandfäden mit der relativ hohen, durch Ohlmüller ermittelten Resistenz von 4 Minuten des Sporenmaterials. Nach dem Aufsetzen des Deckels wurde nun noch 5 Minuten lang gewartet, bis, entsprechend den Angaben eines mithineingeschobenen Maximalthermometers, dessen Temperatur auf 102° gestiegen war, dann der Dampf die beabsichtigte Zeit lang hindurchgelassen, dann nach Abstellung des Dampfes evakuiert, eine 1/2 Minute später der Deckel geöffnet und das Messerbänkchen mit den Fäden, welche vollkommen trocken erschienen, herausgezogen.

Es hatten nun die dieser Art angestellten Versuche bei 2,5—4 Minuten Sterilisationsdauer ein völlig negatives Resultat, indem reichliches Auswachsen der Sporen erfolgte. Es hatte also die 5 Minuten lange Vorwärmung bzw. die während dieser

Zeit stattfindende Einwirkung trockener, heifser Luft nicht den mindesten Einflufs auf die Abkürzung der Abtötungsdauer.

Das gleiche Ergebnis lieferten die Versuche mit einer Sterilisationszeit von:

10	Minuten	(Versuch	43 und 44),	9,5	Minuten	(Versuch	46)
7	»	(»	47),	6	»	(»	48)
7,5	»	(»	51),	8	»	(»	52)
6	»	(»	53),	8	»	(»	54)
8	»	(»	55),	10	»	(»	56)
5	»	(»	57),	5	»	(»	58)

Überall reichliches Wachstum. Dabei war in den Versuchen 46 (9,5 Minuten) und 47 (7 Minuten) die Vorwärmungszeit nach Einschiebung des Messerbänkchens versehentlich auf 12,5 Minuten (Versuch 46) und 11 Minuten (Versuch 47) ausgedehnt worden.

Also auch hier wieder die Belanglosigkeit der heifsen Luft in trockenem Zustande.

Ein voller Erfolg wurde erst erzielt, als die Sterilisationszeiten auf 12 Minuten ausgedehnt wurden:

Versuch	60	12	Minuten	Bouillon dauernd steril
»	59	15	»	
»	61	15	»	
»	62	18	»	
»	64	20	»	

Es ergibt sich somit gegenüber der Wirksamkeit des Ohlmüllerschen Apparates bei dem Versuchsmodell eine Verlängerung der erforderlichen Sterilisationsdauer um das $2^1/_2$- bis 3-fache. Diese Differenz ist indessen ohne weiteres verständlich bzw. durch folgende Momente zu erklären.

1. An dem Versuchsmodell hat das Dampfzuleitungsrohr *b*) im Verhältnis zu dem Volumen des Sterilisationsraumes einen sehr kleinen Durchmesser. Genau entgegengesetzt sind die Verhältnisse an dem zur Resistenzprüfung verwendeten Ohlmüllerschen Apparat.

Hier bei diesem funktioniert als Dampfentwickler ein grofser Erlenmeyerscher Kolben mit weitem Halse, dessen Durchmesser bei der Durchleitung des Dampfes fast völlig — abge-

sehen von der Gummischlauchverbindung — ausgenutzt wird. Dieser kolossalen Dampfmenge steht weiterhin beim Ohlmüller-schen Apparat ein verhältnismäfsig kleines Volumen des Horizontalrohres, des Dampfrexcipienten, gegenüber. Es handelt sich also bei dem Ohlmüller-Apparat um ungleich höhere Energiemengen; will man daher direkt vergleichbare bzw. übereinstimmende Resultate erzielen, dann sind bei dem Versuchsmodell zunächst die Dimensionen des Dampfzuführungsrohres und des Dampfentwicklers — gleiche Intensität der Heizquelle vorausgesetzt — entsprechend zu vergröfsern.

2. Bei der Erklärung der Verzögerung des Sterilisationserfolges bei meinem Versuchsmodell ist ferner zu berücksichtigen, dafs es sich vielfach um überhitzten, d. h. ungenügend gesättigten Dampf gehandelt hat, dessen ungenügende Wirkung allgemein bekannt ist. Es war nämlich bei der primitiven Beschaffenheit der Heizvorrichtung des Sterilisationsraumes vielfach nicht zu vermeiden, dafs während der Anwärmung und Vorwärmung das Thermometer bei *e* auf 108, 110°, bei Versuch 36 sogar auf 131° angestiegen war — nichtsdestoweniger blieb die Resistenz durch diese hohe Temperatur an sich unbeeinflufst! Es erfolgte demnach bei dem Einströmen aus *a* eine Überhitzung des Dampfes, und mufste sich die hieraus resultierende ungenügende Sättigung des Dampfes um so mehr geltend machen bzw. steigern, als die Menge des zugeführten Dampfes eine relativ geringe war (cf. ad 1) und dementsprechend sehr leicht überhitzt werden konnte.

Es müssen also in Zukunft:

1. die Dimensionen des Dampfrohres bei *b* und des Kessels vergröfsert werden,
2. Einrichtungen getroffen werden, die eine nennenswerte Überschreitung der Siedepunkttemperatur von 100° unmöglich machen.

Immerhin ist schon mittels dieses Versuchsmodells der Beweis geliefert, dafs es mit Hilfe desselben bei absolutem Intaktbleiben der hineingebrachten Objekte in 17,5 Minuten — vom

Beginn der Vorwärmung ab gerechnet, 5′ + 12′ + ½′ = 17,5′ — eine Sterilität zu erzielen ist gegenüber Milzbrandsporen, deren Resistenz die durchschnittliche Resistenz solcher um das 2½- bis 4- und 5-fache übertrifft.

Das am Eingang aufgestellte Problem ist somit als gelöst zu betrachten.

Abgesehen von der Sterilisation der schneidenden Instrumente wird die Methode auch überall da in Betracht kommen, wo die vollständige Entfernung des Wassers nach dem Auskochen mit Schwierigkeiten verbunden ist, also bei allen röhrenförmigen, besonders kompliziert gebauten, schwer auseinander zu nehmenden oder nach dem Auseinandernehmen nur mühevoll wieder zusammensetzenden Instrumenten.

Die fabrikmäſsige Herstellung der für den praktischen Gebrauch bestimmten Modelle hat die Firma F. & M. Lautenschläger-Berlin in die Hand genommen.

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. M. Rubner spreche ich für die gütige Aufnahme in seinem Institut meinen ergebensten Dank aus.

Literatur.

1. Schleich, Neue Methoden der Wundheilung 1900, S. 53.
2. Grosse, Die Asepsis der Instrumente, Verbandmittel und Medikamente in der Augenheilkunde, Klinische Monatsblätter f. Augenheilkunde, Neue Folge, I. Bd., 1906, S. 219—228.
3. Derselbe, Eine neue Methode der Sterilisation chirurgischer Messer. Arch. f. klin. Chir., Bd. 77, H. 2, 1905, S. 274—288.
4. Derselbe, Ein neuer chirurgischer Universalsterilisator. Arch. f. klin. Chir., Bd. 77, 1905, S. 289—294.
5. Derselbe, Weiteres über Kathetersterilisation. Monatsber. f. Urologie, Bd. X, H. 8, 1905.
6. Elschnig-Czermak, Die augenärztlichen Operationen. II. Aufl., 1907, S. 73.
7. Ficker, M., Über Lebensdauer und Absterben von pathogenen Keimen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, 1898, S. 149 u. 65.
8. Rubner, Zur Theorie der Dampfdesinfektion. I. Hyg. Rundschau, VIII. Jahrg. 1898, S. 728, und derselbe, Zur Theorie der Dampfdesinfektion. II. Hyg. Rundschau, IX. Jahrg. 1899, S. 335.
9. Derselbe, Untersuchungen über die Erwärmung poröser Objekte durch gesättigte Wasserdämpfe bei künstlich erniedrigter Siedetemperatur. Arch. f. Hyg., Bd. 56, 1906, S. 214 ff.
10. Baenzinger und Silberschmidt, Zur Ätiologie der Panophthalmie nach Hackensplitterverletzungen. Heidelberger Kongreſsbericht f. 1902, S. 217.
11. Baenzinger, Silberschmidt und Kayser, Zentralbl. f. Bakt. 1903.
12. Axenfeld, Spezielle Bakteriologie des Auges. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, III. Bd., 1903.
13. Kuhnt, Über die Verwertbarkeit der Bindehaut. Wiesbaden 1898.
14. Rubner, Die wissenschaftlichen Grundlagen einer Desinfektion durch vereinigte Wirkung gesättigter Wasserdämpfe und flüchtiger Desinfektionsmittel bei künstlich erniedrigtem Luftdruck. Arch. f. Hyg., Bd. 56, 1906, S. 241.
15. Heim, L., Lehrbuch der Bakteriologie. Stuttgart 1906.

Untersuchungen über Dysenterie und verwandte Fragen. Mutationsversuche.

Von

M. Mühlmann.

(M. Millman.)

(Aus der Prosektur des Krankenhauses Balachany.)[1]

I.

Unter der Bevölkerung der bakischen Naphthaindustriegegend (in Balachany, Sabuntschi, welche bei Baku liegen) kommen Typhus- und Dysenterieerkrankungen das ganze Jahr hindurch vor und beide Krankheiten werden von den dortigen Ärzten mit Recht als endemische betrachtet. Im Krankenhause Balachany suchen jährlich 200—300 Typhuskranke und beinahe ebensoviel Dysenterische Hilfe. Die Sterblichkeit der ersteren beträgt ca. 17%, die der anderen 8%. Die Zahl der Kranken ist im Januar am geringsten, steigt monatlich immer mehr, um im Juli—August—September das Maximum zu erreichen, dann sinkt die Zahl allmählich. Das parallele Vorkommen dieser beiden Endemien ist von großem wissenschaftlichen Interesse und praktischer Wichtigkeit nicht nur deshalb, weil bei beiden Krankheiten der Intestinaltraktus die Eingangspforte darstellt und spezifisch angegriffen wird, sondern ganz besonders deshalb, weil die bakteriellen Erreger beider Krankheiten große Ähnlichkeit mit einander besitzen und der Kampf mit beiden vielleicht von denselben Gesichtspunkten auszugehen hat.

1) An den Untersuchungen waren Frau Dr. A. Melikian, die Herren Dr. A. Krilow, Dr. A. Okinschewitsch und Dr. C. Rabinowitsch mitbeteiligt.

Allerdings wird bezüglich der Dysenterie noch von vielen Seiten (Lentz, Kartulis, Kruse und Pasquale, Shiga) behauptet, sie sei ätiologisch keine einheitliche Erkrankung. Es soll nämlich zwei Dysenterieformen geben, von denen eine durch Amöben, die andere durch Bakterien hervorgerufen wird. Man will auch im klinischen Verlauf und im pathologisch-anatomischen Auftreten beider Formen Stützen zur ätiologischen Trennung beider voneinander sehen. Die Amöbenenteritis soll mehr endemisch, in warmen Ländern (tropische Ruhr), die bakterielle Ruhr mehr epidemisch, im mäfsigen und kalten Klima vorkommen. Die Amöbenenteritis soll gröfsere Zerstörungen in der Darmwand hervorbringen als die epidemische Ruhr. Schliefslich wird auch auf die Komplikation der Amöbendysenterie mit Leberabszefs hingewiesen, welcher bei der bakteriellen Dysenterie so gut wie vermifst wird.

Man könnte mehrere Einwände machen, welche die Unzulänglichkeit der Scheidung beider Dysenterieformen dartun.

Das eine und dieselbe Krankheit ebensogut endemisch wie epidemisch auftreten kann, wissen wir genügend von der Cholera, der Pest: sie brauchen deshalb nicht verschieden in bezug auf die Ätiologie zu sein. Spezielle diesbezügliche Erfahrung haben wir in der Naphthagegend mit dem Unterleibstyphus. Die *Amöbe* wird zwar als ätiologisches Moment bei der tropischen *endemischen* Ruhr aufgestellt, sie ist aber bekanntlich vielfach auch in den Dejektionen der Kranken in sporadischen Fällen des mäfsigen und kalten Klimas (Lösch[1]), Kerning und Ucke[2]), Massjutin[2]), Manasseïn[2]), Gramatschikow[2]), Kurlow[2]), Quincke und Roos[3]), Celli und Fioca[4]), Amberg[5]) u. a., aber auch in epidemischen Fällen der mäfsigen Zone Uplavici[6])

1) Virchows Archiv 1876, S. 196.
2) Zentralbl. f. Bakt. 1902, S. 317 und St. Petersburger med. Wochenschrift 1902.
3) Berliner kl. Wochensch. 1893, Nr. 45.
4) Zentralbl. f. Bakt. 1895, Bd. XVII, S. 309.
5) Zentralbl. f. Bakt. 1902.
6) Zentralbl. f. Bakt. 1887, Bd. I. S. 537.

in Prag, Vivaldi[1]) in Padua, Celli und Fioca[2]) in Italien) und in endemischen Fällen der mäfsigen Orte (Shiga[3]) in Japan, Jäger[4]) in Ostpreufsen) gefunden worden, welche letztere Fälle anerkannt bakteriellen Ursprungs sind. Ja, Amöben werden in den Dejektionen gesunder Leute nicht selten gefunden (Kruse und Pasquale[5]), Schuberg[6]), Janowski[7]), Celli und Fioca[8]) Jäger[9]) u. a.

Die Dualisten (welche Amöben- und Bakteriendysenterie unterscheiden) wollen die Amöben, welche bei gesunden Leuten und bei der bakteriellen Dysenterie gefunden werden, von denjenigen der Amöbendysenterie trennen und zu verschiedenen Unterarten einer Spezies zuzählen. Wenn man die Beschreibungen der Merkmale beider Amöbenarten liest, kann man aber schwer zur Überzeugung gelangen, dafs wir es wirklich mit zwei verschiedenen Organismen zu tun haben. Der einzige, welcher eine wissenschaftlich begründete Differenz zwischen beiderlei Parasiten aufwies, war Schaudinn[10]). Er ging von der Verschiedenheit des Entwicklungsmodus beider Parasiten aus, und bezeichnet als harmlosen Schmarotzer der menschlichen Darmwand die von Casagrandi und Barbagallo[11]) beschriebene Entamoeba coli (Lösch) und als dysenterieerregenden Parasiten die von Jürgens[12]) näher untersuchten Entamoeba hystolitica. Aber die tüchtigen Protozoenforscher Doflein und Provaczek[13]) scheinen durch seine Beweisführung nicht vollends aufgeklärt zu sein, indem sie eine

1) Zentralbl. f. Bakt. 1895, Bd. XVIII, S. 17.
2) Zentralbl. f. Bakt. 1895, Bd. XVII, S. 309.
3) Zentralbl. f. Bakt. 1898, Bd. XXIII und 1902, Bd. XXXII.
4) Berliner kl. Wochenschr. 1902, Nr. 36 und Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. XXXI.
5) Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1894, Bd. XVI.
6) Zentralbl. f. Bakt. 1893, Bd. XIII.
7) Zentralbl. f. Bakt. 1897, Bd. XXI, S. 88.
8) a. a. O.
9) a. a. O.
10) Zit. nach Kartulis.
11) Zentralbl. f. Bakt. 1896, Bd. XIX, Ref.
12) Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens 1902.
13) Kolle u. Wassermanns Handbuch, Bd. I.

ausführlichere Arbeit Schaudiuns abzuwarten raten, um ein Urteil abgeben zu können, inwiefern die Amoeba hystolitica von Borman, Strong, Shiga, Jäger zu identifizieren sei.

Kartulis[1]), der eifrigste Verfechter der Amöbendysenterie, griff zu den Auseinandersetzungen Schaudinns, um die Amöbentheorie zu stützen. Die morphologischen und physiologischen Merkmale, welche vom ihm zur Trennung beider Amöbenarten voneinander aufgeführt werden, scheinen mir wenig überzeugend zu sein. Nach Kartulis ist die Amoeba hystolitica kleiner als die Amoeba coli Lösch, indem sie 12—30 μ mifst, während die letztere einen Durchmesser von bis 35 μ hat. Wer die grofsen Gestaltsveränderungen kennt, welche die Amöbe unter verschiedenen Bedingungen aufweist, wird wohl dem geringen Gröfsenunterschied keine Bedeutung beimessen. Es wäre in dieser Hinsicht vielleicht genügend auf die Gröfsen hinzuweisen, welche verschiedene Beobachter an der Amoeba coli Lösch fanden: Kruse und Pasquale 10—50 μ, Lösch 26—30 μ, Normand 25 μ, Cunningham 8—25 μ, Grassi 8—22 μ, Kartulis 12—30 μ, Massjutin 6—30 μ, Schuberg 12—26 μ, Dock 12—30 μ, Peyrot und Roger 26 μ, Quincke und Roos, Fajardo 25 μ etc.[2]).

Welche Verwirrung in der Sache der Scheidung einer nozenten und innozenten Amöbe herrscht, zeigt vielleicht die Untersuchung von Shiga[3]) der Amöbendysenterie in Formosa: nach ihm ist gerade die Amoeba Lösch die dysenterische, während eine andere Amoeba coli, die kleiner als die erste ist, die unschuldige ist, also gerade umgekehrt wie bei Kartulis.

Die Bewegungen der Dysenterieamöbe sollen lebhafter sein als diejenigen der Amoeba coli. Damit diese Angabe unbestreitbar wäre, mufs sie mit genauen Erläuterungen begleitet werden, wie die vergleichende Untersuchung der Beweglichkeit geschah: die Lebhaftigkeit der Amöbenbewegung hängt sehr von der Tem-

1) Kolle u. Wassermanns Handbuch, I. Ergänzungsband.

2) Doflein und Provaczek, Die Protozoen als Krankheitserreger. Kolle u. Wassermann, Bd. I.

3) Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. XXXII.

peratur, dem umgebenden Medium und dem Lebenszustande der Amöbe ab. Shiga hat z. B. die Amöbe, welche er für unschuldig hielt, bei Dysenterischen in Japan beobachtet und die »Amoeba dysenteriae« in Formosa. Seine Angaben über den Unterschied in der Lebhaftigkeit der Bewegung sind von keinen Angaben über die Temperatur, Feuchtigkeit etc. begleitet. Weder bei Kartulis noch bei den übrigen Dualisten finden wir etwas, was darauf hinwiese, dafs sie unter gleichen Umständen die verschiedenen Amöbenarten untersuchten, und ganz besonders bei gleicher Temperatur. Am heifsen Sommertag bewegen sich die Amöben lebhafter als bei kühlem Wetter. Nur bei Celli[1]) finden wir die Angabe, dafs er die mikroskopische Untersuchung der Amöben im Brutschrankmikroskope ausführte, und gerade Celli gehört zu den Gegnern der Amöbendysenterie. Celli operierte mit einem grofsen Material auch aus der ägyptischen Dysenterie, sah ständig im Stuhle der Kranken Amöben, unterscheidet verschiedene Spezies derselben und konnte nach verschiedenen Versuchen, auf welche wir noch zurückkommen, nicht die Überzeugung gewinnen, dafs Amöben die Ursache der dysenterischen Erkrankung abgeben.

Es wird auch darauf hingewiesen, dafs bei der Entamoeba hystolitica das Ektoplasma vom Endoplasma auch im Ruhezustande der Amöbe zu differenzieren sei. Die Dysenterie, welche in Balachany einheimisch ist, hat alle Anzeichen der tropischen endemischen Ruhr, wie sie Kartulis sondert: die klimatischen Verhältnisse, die Krankheitssymptome, das häufige Nachfolgen von Leberabszessen und die epidemiologischen Verhältnisse sind ganz dieselben, wie in Ägypten. Amöben werden in vielen Fällen massenhaft beobachtet, und wenn unsere Amöbe keine »Dysenterieamöbe« ist, so gibt es überhaupt keine Dysenterieamöbe. Trotz sorgfältiger Beobachtung können wir dennoch Kartulis Behauptung nicht beistimmen, dafs das Ektoplasma von Endoplasma im Ruhezustande der Amöbe immer zu differenzieren wäre.

---

1) a. a. O.

Als Experimentum crucis wird von Kartulis die Tatsache aufgestellt, dafs der amöbenhaltige bakterienfreie Eiter der dysenterischen Leberabzesse nach Einführung in das Rektum der Katzen eine dysenterische Erkrankung hervorruft (Kruse und Pasquale). Dieser Versuch ist von einem Experimentum crucis insoweit enfernt, als es noch nicht bewiesen ist, dafs bakterienfreier Eiter der dysenterischen Leberabzesse ohne Amöben oder Eiter überhaupt nicht den hämorrhagischen Katarrh des Darms der Katzen hervorzubringen vermag. Mir ist es wenigstens gelungen bei zwei Kätzchen bei Einfuhr von solchem Eiter ins Rektum eine tödliche dysenterieähnliche Erkrankung hervorzurufen. Celli stellte Versuche an zahlreichen Katzen an und fand, dafs der Mastdarm durch Bakterien und nicht durch Amöben ulzeriert wird, denn nach Einführung von amöbenhaltigem Material in das Rektum, die Amöben sehr bald darin verschwinden.

Kruse und Pasquale[1]) hatten recht, morphologische Unterschiedsmerkmale zwischen gut- und bösartigen Amöben zu negieren.

Was die pathologische Anatomie anbetrifft, so will man eine geringe Anteilnahme der inneren Darmwandschichten am Zerstörungsprozesse bei der bakteriellen Ruhr beobachtet haben: nach Lentz greift die Geschwürbildung selten über die Submucosa hinaus bis in die Muskularis, wogegen bei der endemischen Ruhr die Wände stärker infiltriert seien und *alle* Darmschichten in Nekrose verfallen können. Kruse und Pasquale fanden als das Charakteristische für die endemische Dysenterie die stärkere Beteiligung der Submucosa. Kartulis weist darauf hin, dafs bei der Amöbendysenterie der intermittierende Prozefs vorherrscht, indem er von der Submucosa ausgeht und die Mucosa sekundär mit einbezogen wird. Demgegenüber schreiben Councilman und Lafleur den Follikularabzessen bei der Dysenterie nur eine sekundäre Rolle zu. Welche Verschiedenheit der Meinungen in dieser Sache herrscht, ist ausführlich in der grofsen Arbeit von Kruse und Pasquale wiedergegeben, wo reichliche diesbezügliche Literaturangaben angeführt sind. Tatsache ist, dafs wir in allen Fällen von Dysenterie, mögen sie

1) Z. f. H., 1894, Bd. XVI.

im Äquator oder im Norden, epidemisch, sporadisch oder endemisch auftreten, einen diphtheritischen Prozefs im Dickdarm vor sich haben. Die Intensität kann überall verschieden sein, und bei der epidemischen können dieselben Formen wie bei der endemischen vorkommen: von katarrhalischhämorrhagischer Entzündung bis zu brandiger Ruhr mit und ohne Follikularabzessen, mit und ohne Unterminierung. Die Zerstörung der Darmwandschichten können in beiden Fällen gleich grofs sein. Zu diesem Schlufs bin ich nicht nur auf Grund eigener Erfahrungen gekommen; dasselbe bezeugt die reiche Dysenterieliteratur, namentlich die Sektionsbeobachtungen bei der epidemischen und sporadischen Ruhr (Rokitansky, Virchow, Orth, Vogt). Man findet dort Angaben, dafs die Zerstörungen der Darmwand bei diesen, »nicht durch Amöben hervorgerufenen Krankheiten« weit in die Muskularis bis zur Loslösung der Serosa sich erstrecken kann[1]).

Leberabzesse folgen der Dysenterie häufiger in den wärmeren Ländern. Sie werden unter den Tropen, in Ägypten, in Italien beobachtet. Das sind allerdings Länder, wo die Dysenterie meist endemisch auftritt und Amöben sowohl in Stühlen der Kranken als im Eiter der Leberabzesse gefunden werden. Es gibt aber Übergangsorte, wo Dysenterie endemisch nicht beobachtet wird und doch Leberabzesse als Komplikation oder vielmehr Folgekrankheit der Dysenterie vorkommen. In Odessa z. B., welches in der mäfsigen Zone liegt, kommt Dysenterie epidemisch und sporadisch vor, und Leberabzesse werden dort nach der Dysenterie nicht allzu selten beobachtet. Die Untersuchungen von Neporoschny, Skschivan und Stefansky haben die Tatsache festgestellt, dafs die Dysenterie in Odessa dem Shiga-Kruseschen Bazillus seine Entstehung verdankt.[2]) Ich habe im Eiter der Leberabzesse in Odessa niemals Amöben gefunden (mitgeteilt von Margulies[3]). Die Leberabzesse können also

1) Vgl. Orth, Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie.

2) Berliner Klin. Wochenschr. 1907. Kürzlich wurde übrigens von den beiden letzteren auch über Amöbendysenteriefälle in Odessa berichtet. Die Zahl dieser ist aber gering und tritt gegenüber der Zahl der bazillären Fälle zurück. Charkowski mediz. Journal 1908.

3) Margulies. Chirurg. Jahresschr. 1894 (russisch).

auch nicht den Grund für die Trennung beider Dysenterieformen voneinander abgeben.

II.

Die Literatur, die Klinik und die pathologische Anatomie gibt uns viel Material, an der Verschiedenheit der Ätiologie der tropischen und nichttropischen Dysenterie zu zweifeln. Was besagen unsere Untersuchungen?

Die Dysenterie kommt in Balachany endemisch vor. Sie greift hier hauptsächlich die ärmere Bevölkerung, die Arbeiter und Arbeitslosen, an und verdankt ihre Entstehung, abgesehen von sonstigen antisanitären Zuständen des Ortes, den miserablen Trinkwasserverhältnissen. Die Bevölkerung trinkt viel Wasser von Brunnen, die offen stehen und von jeder hygienischen Aufsicht fern sind. Das klinische Bild der Dysenterie ist typisch. Die Erkrankung tritt meist plötzlich ein, ist von erhöhter Temperatur begleitet; Tenesmen, zuerst schleimiger mit Blutbeimischung, dann sehr bald blutiger und eitriger Stuhl sind die gewöhnlichen Symptome. Nach den Beobachtungen des Dr. G. Lasarian tritt am 5. bis 6. Tag ein lytischer Temperaturabfall ein. Das pathologisch-anatomische Bild ist sehr verschieden. Bei der Sektion wird immerhin meistens ausgedehnte ulzeröse Dyphtherie mit Gangräneszierung der Darmschleimhaut beobachtet, wobei häufig sehr schwer nachzuweisen ist, ob die den ganzen Querschnitt des Darmes einnehmenden Geschwüre von Follikularabszessen ausgegangen sind oder nicht. Der Prozeſs beschränkt sich nie auf die Schleimhaut allein, die Submucosa und Muscularis wird gewöhnlich mit einbegriffen. Die Submucosa ist verbreitert, sulzig, eitrig infiltriert. Die Gangrän der Darmwand erreicht oft einen derartigen Grad, daſs bei der Herausnahme des Dickdarms seine Wand unter den Fingern reiſst und Fetzen des Darms an der Wand hängen bleiben. Irgend welche spezifische Veränderungen an den Darmganglien konnte ich nicht konstatieren. Da der Prozeſs häufig bis zur Serosa sich ausdehnt und die letztere mit einbegriffen wird, so enden viele Fälle mit Perforationsperitonitis. Leberabszess ist keine

...tene Komplikation. Die Krankheit trägt somit vollständig das Gepräge der tropischen Dysenterie.

Was die Lokalisation des Prozesses betrifft, so ist ja die Dysenterie dadurch charakteristisch, dafs ihr Gift eine spezifische Prädisposition zum Dickdarm zeigt. In der Tat bricht in den meisten Fällen der Prozefs scharf an der Bauhinschen Klappe ab, und bei ausgedehntester Gangräne des Blinddarms samt dem ganzen Dickdarm findet man das Ileum intakt, ja blutarm. Indes konnte ich in den Jahren 1905—1908 unter etwa 100 Sektionen von Dysenteriefällen drei Fälle notieren, wo der Dünndarm mit erkrankt war, und zwar waren die Follikel geschwollen, ulzeriert. In einigen Fällen ist aufserdem Hyperämie des Ileums verzeichnet.

Bakteriologische Untersuchung der Fäzes und des Leichenmaterials bei der tropischen Dysenterie wurde bis jetzt nur in geringem Mafs ausgeführt. Die ausführlichste Untersuchung der ägyptischen Dysenterie in bakteriologischer Beziehung gehört Kruse und Pasquale.[1]) Sie fanden in den Stühlen regelmäfsig Amöben und Bakterien verschiedener Art: aufser Kokken, B. coli werden typhusähnliche Stäbchen genannt. Die Typhusähnlichkeit war eine äufsere, denn die Bakterien unterschieden sich von typhösen wesentlich, indem sie unbeweglich waren und Indol bildeten. Die Untersuchung geschah noch vor der Entdeckung des Shiga-Kruseschen Bazillus: vielleicht hatten sie schon damals denselben in der Hand, konnten ihn noch nicht gut differenzieren. Dasselbe Schicksal hatten die Untersuchungen der ägyptischen Dysenterie von Celli[1]), welcher die von ihm isolierten Bazillen noch nicht identisch mit Shigaschen hielt, aber aus ihnen ein Toxin gewann, welches spezifisch auf den Dickdarm wirkte. Die übrigen Untersucher der tropischen (eigentlich subtropischen, denn Ägypten ist ja auch nicht unter den Tropen) Dysenterie begnügten sich mit dem Befund von Amöben und glaubten darin den Erreger der Krankheit gefunden zu haben, zumal von Bakterien meist nur B. coli

1) a. a. O.

gezüchtet wurde. Der einzige, welcher bei der tropischen Dysenterie (in Manilla) den Dysenteriebazillus neben Amöben fand, war Flexner.[1]) In den letzten Jahren fanden Drigalski, Rogers bei der tropischen Dysenterie neben Amöben auch die Shiga-Kruseschen Bazillen, und Rosenthal[2]), von welchem ich diese Angabe entnehme, fügt hinzu, dafs somit Amöben- und tropische Dysenterie keine Synonyme mehr sind.

Die Untersuchung der Faezes Dysenterischer in Balachany wurde von mir in den Jahren 1905—1908 ausgeführt. Im Jahre 1906 nahm an diesen Untersuchungen Herr Dr. C. Rabinowitsch, im Jahre 1908 Frau Dr. A. Melikian teil. Als ich im Spätsommer 1905 die Untersuchungen begann, konnte ich in mehreren Fällen hintereinander nur B. coli konstatieren. Ich gab deshalb bald die weitere Untersuchung auf (da mich damals nur der Befund von B. Shiga-Kruse interessierte) und registrierte die Fälle nicht ein. Nachdem ich dann aus den Organen eines an Dysenterie Gestorbenen das B. Shiga-Kruse gewann, wurde ich zum weiteren Suchen desselben aufgemuntert und stellte die Untersuchungen systematisch seit 1906 an. Ein Befund war schon auch im Jahre 1905 interessant. Namentlich, obwohl aus den Faezes das B. Shiga-Kruse *nicht* isoliert werden konnte, gab das Blutserum mehrerer Kranken positives Resultat bei der Agglutinationsprobe mit dem Krusestäbchen, allerdings, wie wir weiter unten noch sehen werden, in geringem Mafs.

In den Jahren 1906—1908 sind 66 untersuchte Fälle einregistriert. Das Material wurde meistens von der Abteilung des Herrn Dr. Lasarian, teilweise auch von Herrn Dr. Magalow geliefert. Die Kranken, von welchen das Material herkam, boten das typische Bild der Dysenterie, wie ich es oben skizzierte. Der Stuhl wurde uns sofort nach der Entleerung geliefert, und zwar war es stets der erste Stuhl nach der Aufnahme ins Krankenhaus. Die Kranken kamen gewöhnlich am 1.—2. Krankheitstag ins Krankenhaus. Der Stuhl ward unter direkter Auf-

1) Zentralbl. f. Bakt. 1900, Bd. XXVIII, I, S. 625.
2) Ätiologie und Serotherapie der Dysenterie, Moskau 1904.

geschulter Ärztegehilfen in reinliche, desinfizierte, trockne Gefäfse entnommen. In mehreren Fällen wurde der Stuhl derselben Patienten mehrfach untersucht. In einigen Fällen wurde die Untersuchung am Sektionsmateriale angestellt.

Zuerst wurde die Reaktion des Stuhles festgestellt, dann eine Aussaat desselben auf drei Agarschalen, darauf wurden die Fäkalmassen mikroskopiert. Die auf den Petrischalen ausgewachsenen Kolonien wurden mikroskopiert, im hängenden Tropfen beobachtet und die Kolonien, welche in Betracht kommen könnten, in Bouillon, Milch, Traubenzuckeragar und Lackmusmolke gesät. Falls ein Stäbchen die Merkmale des Shiga-Kruseschens Stäbchen zeigte, wurde die Agglutination mit einer 24stündigen Kultur desselben geprüft. Die Agglutination wurde anfangs gegenüber dem Testserum, welches wir vom Berner Institut erhielten, angestellt. Im Jahre 1898 immunisierten wir einen Hammel durch je 5—6tägige Injektion in die Jugularvene einer bei 55—60° 1 Stunde lang getöteten Kultur vom Kranken Nr. 70, dessen dysenterische Natur durch Prüfung mit dem Testserum festgestellt wurde. Selbstverständlich ist in der folgenden Zusammenstellung der erhaltenen Befunde als Shiga-Krusebazillus das Stäbchen bezeichnet, welches aufser den bekannten Zeichen dieses Bazillus in bezug auf Morphologie, Beweglichkeit, Kultur und chemisches Verhalten auch positive Agglutinabilität durch die obige Sera darbot: sie schwankte zwischen 200—500 (das Testserum hatte den Titer 1 : 500).

Die Amöbe, welche wir fanden, hatte die Merkmale der Entamoeba hystolitica (s. oben). Falls sie zugegen war, war sie stets in grofser Anzahl.

Folgende Zusammenstellung gibt die Befunde der Untersuchungen wieder:

Nr.	Datum	Name	Reaktion	Amöben	Bakterien
1	24. 10. 06	Chruschtschow	—	+	Coli commune
2	28. 10.	Michailow	—	—	Shiga-Kruse
3	2. 11.	Arsumianz	—	—	S.-K.
4	3. 11.	Limonik	—	—	S.-K.
5	4. 11.	Abdulaga	—	—	C.
6	7. 11.	Lagin	—	—	C.

Nr.	Datum	Name	Reaktion	Amöben	Bakterien
7	7. 11.	Mamedogli	—	+	S.-K.
8	16. 11.	Bagasianz	—	—	Faecalis alc. et coli
9	6. 4. 07	Filipenko	alkalisch	+	S.-K.
10	12. 4.	Lustkow	al.	—	C. et Staphylococcus aur.
11	17. 4.	Kerwamischwili	al.	+	S.-K.
12	30. 4.	Mamed II	al.	+	C.
13	2. 5.	Oganowa	sauer	—	C.
14	23. 5.	Patianz	al.	—	C.
15	25. 5.	Beliaiew	al.	+	C.
16	10. 6.	Pogossow	s.	—	C.
17	»	Manukow	al.	—	S. K.
18	»	Schachali	s.	—	C.
19	12. 6.	Bar V Nr. 24	al.	+	C.
20	15. 6.	Sagatelow	al.	—	C.
21	»	Perfiliew	neutral	+	C.
22	»	Emabedogli	amphoter	+	C.
23	18. 6.	Djafar	al.	+	?
24	»	Kassumogli	al.	—	C.
25	23. 9.	Apakidse	—	—	S.-K. ? (Milch +)
26	29. 9.	Kaprielow	al.	—	S.-K.
27	2. 10.	Airapetow	al.	—	S.-K.
28	11. 10.	Goldin	al.	—	C.
29	15. 10.	Seifulow	neutral	+	C. ? (Milch —)
30	19. 10.	Wartasan	?	—	C.
31	»	Ribakow	al.	+	S.-K.
32	23. 10.	Wedink	al.	+	C.
33	20. 12.	Bar I Nr. 4	?	—	C.
34	30. 1. 08	Kiknaze	al.	—	S.-K.
35	20. 5.	Tersikjanz	neut.	+	S.-K.
36	24. 5.	Petrossow	al.	—	S.-K.
37	»	Karapetow	amph.	+	C.
38	25. 5.	Tersikjanz †	?	?	C.
39	2. 6.	Gasparogli	neut.	+	S.-K.
40	3. 6.	Markarianz	al.	—	S.-K.
41	4. 6.	Kafargussein	al.	+	C.
42	»	Kapolianz	s.	+	C.
43	6. 6.	Minieiew	al.	—	C.
44	9. 6.	Melchasian	?	+	S.-K.
45	»	Mirsagafar	?	?.	S.-K.
46	»	Chassametdinow	?	+	S.-K.
47	13. 6.	Liapin	al.	+	C.
48	18. 6.	Anamogli	?	—	C.

Nr.	Datum	Name	Reaktion	Amöben	Bakterien
49	18. 6.	Stepanianz	s.	—	C.
50	»	Oganessow	al.	—	C.
51	»	Musafar	s.	—	S.-K.
52	»	Karapetow	al.	+	C.
53	»	Sarkissjanz	al.	—	C.
54	»	Filatow	s.	—	C.
55	24. 6.	Iliuschkin	s.	—	C.
56	3. 7.	Tibalowa †	?	—	S.-K.
57	23. 7.	Kasparianz	?	—	C.
58	26. 7.	Kassimussa	?	—	C.
59	29. 7.	Mamed III	?	—	C.
60	»	Gemalutdinow	?	—	C.
61	28. 9.	Kladowa	?	+	S.-K.
62	29. 9.	Markosow	?	—	C.
63	»	Gurenkow	?	—	C.
64	3. 9.	Tschawtschawadse	?	—	S.-K.
65	10. 9.	Bruglow	al.	—	S.-K.
66	»	Sameshaiew	al.	—	S.-K.

Unter 65 Fällen wurden aus den den Dejektionen 40 mal B. coli, 25 mal B. Shiga-Kruse, meist mit Beimischung von B. coli und 1 mal B. faecalis alcaligenes mit B. coli isoliert. Amöben wurden unter diesen 66 Fällen 23 mal gefunden, und in 41 Fällen konnten keine Amöben nachgewiesen werden. Unter 23 Fällen, wo Amöben gefunden wurden, wurde gleichzeitig 8 mal B. Shiga-Kruse und 14 mal B. coli comm. gezüchtet. In 41 Fällen, wo keine Amöben gefunden wurden, wurde 16 mal B. Shiga-Kruse und 25 Mal B. coli comm. nachgewiesen.

Dafs B. coli Dysenterie nicht hervorzurufen vermag, ist genügend bekannt: ich darf vielleicht hinzufügen, dafs in den meisten Fällen die Agglutinationsprüfung des Blutserums der Kranken gegenüber dem aus ihren Dejektionen isolierten B. coli ausgeführt wurde, meist mit negativem Erfolg: selten bekam ich eine Agglutination 1:10, die ich auch bei gesunden Leuten nicht selten konstatierte. Neuerdings bekam ich einen Kolistamm von einem Kranken in die Hände, der plötzlich an heftiger Diarrhöe erkrankte; sein Blutserum agglutinierte diesen Bazillus im Verhältnis 1:1000. Ich machte darauf einige Agglutinationsproben sowohl zwischen dem Dysenterieimmunserum und diesem Kolistamm, als zwischen dem Blutserum dieses Patienten und den

Kruse- und Kolistämmen unserer Patienten vom Juli - August 1908 — mit negativem Erfolg.

Es bleibt also die Wahl zwischen der Amöbe und dem Shiga-Krusebazillus, welche ja beide Dysenterie hervorzurufen imstande sein sollen. Unter 65 Dysenteriefällen wurden nur 23 mal Amöben gefunden! Wenn wir die schon oben vorgeführten Tatsachen in Betracht ziehen wollen, wonach unsere Dysenterie der ägyptischen (warmes Klima, endemisches Auftreten etc.) völlige Analogie zeigt und zu der tropischen Form zugezählt werden kann, wenn wir anderseits den schwachen Boden, auf welchem die Amöbentheorie der Dysenterie überhaupt ruht, berücksichtigen, so wird der Fund von Amöben in der Minderzahl der tropischen Dysenteriker zuungunsten der Amöbentheorie dienen. Wichtig ist in dieser Hinsicht auch die Tatsache, dafs unter 23 Fällen, welche Amöben aufwiesen, 8 Fälle auch den B. Shiga-Kruse aus dem Darminhalte gleichzeitig isolieren liefsen. Soll das ein zufälliges Zusammentreffen von zwei verschiedenen Dysenterieerregern sein? Wir glauben es kaum, denn die Agglutinationsverhältnisse des Blutserums unserer Kranken sprechen vielmehr dafür, dafs wir als den Dysenterieerreger in unseren Fällen den anerkannten B. Shiga - Kruse betrachten müssen und die Amöbeninvasion nur eine Komplikation der Krankheit darstellt.

Beinahe in allen Fällen, wo das Blutserum unserer Patienten auf sein Agglutinationsvermögen gegenüber dem Krusestäbchen geprüft wurde, ist die Agglutination positiv ausgefallen, aber in sehr verschiedenen Graden, was wohl von der Krankheitsperiode abhängt, in welcher das Blut entnommen ward. Die geringe Intelligenz unserer Patienten läfst schwer eine genaue Anamnese bekommen, weshalb man selten genau den Krankheitstag wissen kann. Anderseits können die Patienten nach der beginnenden Genesung nicht lange im Krankenhaus behalten werden. Die Prüfung geschah deshalb meist in der ersten Krankheitswoche, weshalb sie auch gering ausschlug. Im Sommer 1905 habe ich bei sechs dysenterischen Patienten, in deren Stuhl nur B. coli gefunden wurde, die Agglutinationsfähigkeit ihres Blutserums gegenüber dem Dysenteriebazillus, welchen ich aus der Leber

und der Galle eines an Dysenterie gestorbenen Individuums isolierte, ebenso wie auch gegenüber einem Krusestamm aus Krals Laboratorium in Prag, geprüft und fand es in allen Fällen, aber nur im Verhältnis 1 : 10 und 1 : 20 sowohl am Ende der ersten Woche als am 8.—10. Krankheitstag[1]). Aber dieses geringe Verhältnis ist nicht wertlos, da die Kontrollprüfung mit dem Blutserum nicht dysenterischer Kranken und gesunder Leute auch in dieser Verdünnung negativ ausfiel (trotz gegenteiliger Angaben Kruses). Im Jahre 1906 konnte ich mit dem Blutserum des Pat. Nr. 3, bei welchem B. Shiga-Kruse aus den Fäzes isoliert wurde, eine Agglutination ihrer Bazillen höchstens 1 : 1000 erhalten, bei Nr. 2, 4 und 7 war sie 1 : 50. Im Jahre 1907 war die Agglutinationskraft des Blutserums der Patienten gegenüber den aus ihrem Darminhalte isolierten Shiga-Krusebazillen bei Nr. 11 = 1 : 100, bei Nr. 10 = 1 : 30, bei Nr. 26 = 1 : 10. Im Jahre 1908 wurde die Prüfung des Blutserums sowohl der Patienten, bei welchen B. Shiga-Kruse gefunden wurde als auch bei anderen, wo nur B. coli isoliert werden konnte, gegenüber dem Krusestamm gemacht. Unter den ersten war sie bei Nr. 34 und 35 = 1 : 200, bei Nr. 61, 64 und 65 = 1 : 50, bei Nr. 39 = 1 : 30, bei Nr. 44 = 1 : 10, bei Nr. 46 = 0. Unter den ersteren war sie bei Nr. 63 = 1 : 200, bei Nr. 62 = 1 : 10. Ich darf vielleicht nochmals wiederholen, daſs das Blutserum dieser Patienten gegenüber dem aus ihrem Darminhalt isolierten Kolistamm keine Agglutination zeigte (mit Ausnahme von Nr. 62, wo sie = 1 : 10 war).

Schlieſslich sei noch erwähnt, daſs einige gekreuzte Agglutinationsprüfungen zwischen dem Blutserum einiger Patienten und den Bazillen anderer Patienten gemacht wurden, mit demselben Ergebnis, wie bei direkter Prüfung.

Wir erhielten somit ein wichtiges Verhalten des Blutserums aller untersuchten Dysenterischen: wenn wohl nicht bei allen der Dysenteriebazillus aus den Dejektionen iso-

1) Näheres hierüber im Bericht der Prosektur des Krankenhauses Balachany des Jahres 1905. Baku 1907.

liert werden konnte, agglutinierte das Blutserum derselben trotzdem den Dysenteriebazillus.

Der Eiter der Leberabszesse wurde von mir mit Beteiligung des Dr. Okinschewitsch sowohl am Lebenden sofort nach der Operation als am Sektionsmaterial mikroskopiert und bakteriologisch untersucht. Schon im Jahre 1893 habe ich mehrere Fälle von Leberabszessen in Odessa untersucht, darin keine Amöben gefunden und meistens auch keine Bakterien daraus züchten können: aufser wenigen Fällen, wo B. coli und Streptococcus gefunden wurden, war der Eiter meist steril[1]). Unter 17 in den Jahren 1905/07 in Balachany untersuchten dysenterischen Leberabszessen, sind in 8 Amöben gefunden worden. Dabei war der Eiter in 6 Fällen steril und aus 2 wurden Streptokokken gezüchtet. Unter den übrigen drei Leberabszessen, wo keine Amöben gefunden wurden, war der Eiter in 6 Fällen steril, aus 2 wurde Streptococcus, aus 1 B. Shiga-Kruse gezüchtet. Der letztere Fall gehört einem Sektionsbefunde.

Die Organe der Dysenterischen wurden bei den meisten Sektionen im Jahre 1906 und 1907 der bakteriologischen Untersuchung unterworfen. Bekanntlich konnte bis jetzt der Dysenteriebazillus nur aus dem Darminhalte und den Mesenterialdrüsen gezüchtet werden. Ich habe ihn aus den Mesenterialdrüsen auch nach Verreibung derselben nicht bekommen. Dagegen gewann ich ihn einmal aus der Milz (1906) und zweimal aus der Leber und dem Leberabszefseiter derselben Leber (1906) und einmal aus der Leber und der Galle derselben Leber (1905). Von anderen Bakterien wurde der Streptococcus aus denselben Lebern, deren Abszesse denselben enthielten, gezüchtet.

Die Beobachtungen lassen uns nicht zu denjenigen hinzugesellen, welche die Amöbe als den Erreger der sog. tropischen Dysenterie anerkennen. Wir haben schon oben die Gründe vorgeführt, welche veranlassen, die hiesige Dysenterie der tropischen gleichzustellen. Wir fanden Amöben aber nur 23 mal unter 65 Fällen. Darunter waren 8 Fälle, wo gleichzeitig B. Shiga-

1) Mitgeteilt von M. Marguliess. Zur Frage der Leberabszesse. Chirurg. Jahresschrift 1894, Nr. 3 (russisch).

Kruse gefunden war, welcher Bazillus als Erreger der nicht tropischen Dysenterie allerseits anerkannt ist. Außerdem sind noch 17 Fälle verzeichnet, wo diese Bakterien aus den Dejektionen kultiviert werden konnten. Wenn wir noch die Tatsache berücksichtigen, daſs das Blutserum der Dysenterischen, was für Befund in den Dejektionen auch war, den B. Shiga-Kruse zu agglutinieren vermag, so können wir nicht umhin, diesen Bazillus als den alleinigen Erreger auch der tropischen Dysenterie zu betrachten. Wir haben ja im groſsen und ganzen bei allen unseren Patienten mit einer und derselben Krankheit zu tun, und fanden wir auch nur im dritten Teil der Fälle den bereits anerkannten Erreger der Dysenterie, so dürfen wir nicht ohne weiteres die übrigen Fälle, wo B. Shiga-Kruse nicht gefunden wurde, einem anderen Erreger zuschieben, sondern müssen nachforschen, woher dieser Miſserfolg kam. Vielleicht liegt die Ursache derselben in der Zeit der Untersuchung. Obwohl man von einzelnen Fällen mitteilt, daſs der Dysenteriebazillus sehr lange im Darm schmarotzte [1]), ist doch im allgemeinen bekannt, daſs der Bazillus von kurzer Lebensdauer und eigentlich durch sein Toxin wirksam ist. Wenn auch bald nach der Ankunft der Patienten der Stuhl uns zuging, so stammte er immerhin nicht vom Beginn der Krankheit, und das Verhältnis speziell der Flora des Darminhaltes unserer Patienten zur Lebensfähigkeit des Dysenteriebazillus ist nicht untersucht.

Es fällt in die Augen der beinahe negative Befund der bakteriologischen Untersuchung des Eiters der postdysenterischen Leberabszesse nicht nur in bezug auf B. Shiga-Kruse, sondern in bezug auf Bakterien überhaupt. Die Abszesse entwickeln sich oft nach Abschluſs des akuten Stadiums des dysenterischen Prozesses im Darm, und bei floriden Abszessen können im Dickdarm völlig in Vernarbung begriffene kleine Geschwüre häufig gefunden werden. Die Abszesse entwickeln sich nicht bei den hiesigen Mahommedanern, sondern fast ausschlieſslich bei anderen Nationen, hauptsächlich Russen. Der Unterschied hängt vielleicht mit dem

1) Münchener med. Wochenschr. 1908 (Küster). — Deutsche med. Wochenschr. 1906 (Kruse).

Alkoholmifsbrauch der letzteren zusammen, mit der geringeren Resistenz des Lebergewebes gegenüber toxischen Einwirkungen. Die verspätete Entwicklung der Abszesse scheint dafür zu sprechen, dafs sie infolge der Wirkung nicht direkt des Dysenterietoxins, sonderns eines Dysenterietoxons entstehen. Früher[1]), glaubte ich dafs trotz bakteriellen Ursprunges der Dysenterie selbst, die postdysenterischen Leberabszesse doch mit Amöben in Zusammenhang zu stehen scheinen, da immerhin in der Hälfte der Fälle Amöben in den Abszessen gefunden wurden. Ich glaube diesen Standpunkt verlassen zu müssen, da dieser Vermutung die Tatsache eben der Entstehung der Abszesse während des Ablaufs der Dysenterie entgegentritt: niemals kommen sie im floriden Stadium der Dysenterie vor. Wäre die Amöbe imstande, das Lebergewebe zu vereitern, so hätte sie das früher tun können, als sie in gröfserer Zahl im Darm gedeiht, nach der Lehre der Dualisten virulent ist und als die Darmwand hochgradig zerstört ist. Ich glaube, dafs eben diese Tatsache, dafs die Amöbe im akuten Stadium der Dysenterie nicht imstande ist, in die Leber einzudringen und dieselbe zu nekrotisieren, auch noch ein Einwand gegen die Amöbenätiologie der Dysenterie ist, dafs sie nämlich auch im Darm keine Zerstörung von Geweben hervorzubringen vermag, sondern schmarotzen im bereits durch andere Ursache nekrotisierten Gewebe und invadieren die Leberabszesse durch die widerstandslose Gewebe bereits nach Bildung derselben.

Eine Frage bleibt bei dieser Erklärung der Bildung der Leberabszesse offen: warum Abszesse denn vorwiegend in den wärmeren Ländern der Dysenterie nachfolgen. Es bleibt uns nichts übrig als unbekannten Umständen, die im Zusammenhange mit klimatischen Verhältnissen sind, die Bildung des Dysenterietoxons zuzuschreiben. Die Invasion von Amöben in die Leberabszesse wird durch zahlreichere Besiedelung derselben des Darmlumens erklärlich. Dafs Amöben nicht unbedingt die Bildung der Leberabszesse bewirken, zeigen die Untersuchungen von Uplavici[2]), welcher in 60 teils sporadischen, teils endemischen

1) Ber. der Prosektur des Krankenhauses Balachany pro 1905. Baku 1907.
2) Zentralbl. f. Bakt., Bd. I, 1887, S. 537, Ref.

Fällen Dysenterieamöben in den Dejektionen fand, welche Kartulis für spezifische hält, aber von Komplikation mit Leberabszessen hören wir von Uplavici nichts.

Indem wir unsere Befunde in dem Sinne deuten, dafs zwischen der bazillären und der Amöbenätiologie der Dysenterie der ersteren der Vorzug gegeben sein mufs, sind wir uns selbstverständlich bewufst, dafs dies nur eine pure Vermutung unserseits ist und alle Beweise dafür noch ausstehen. Die kolossale Menge von Amöben, welche wir manchmal im Dickdarm, besonders im Blinddarm fanden, kann unmöglich schadlos für den menschlichen Organismus vorübergehen. Seien die Amöben auch keine pathogenen Organismen, müssen doch diese Millionen von grofsen fressenden Zellen Nahrung vom Organismus ziehen und denselben erschöpfen. So bin ich denn geneigt, mit Lösch und Flexner die protrahierten Fälle der Dysenterie der Beiwirkung der Amöben zuzuschreiben und namentlich die Entstehung der sog. chronischen Dysenterie auf Kosten der Komplikation mit Amöben zu rechnen.

Besondere Schwierigkeit für die Deutung bieten diejenigen Fälle, wo aus dem Stuhl nichts als B. coli commune gezüchtet wurde. Dürfen wir ohne weiteres annehmen, dafs die Untersuchung nicht im richtigen Moment der Erkrankung vorgenommen wurde, als der wahre Krankheitserreger bereits verschwunden war? Oder kann B. coli doch unter gewissen Umständen die Fähigkeit bekommen, dysenterische Läsionen hervorzurufen? Oder wir hatten mit einer besonderen Abart des B. coli zu tun?

Um diese alle Fragen beantworten zu können, wollen wir zunächst die Eigenschaften des Dysenteriebazillus näher eruieren.

III.

Man ist bis jetzt noch nicht einig darüber, ob es einen oder mehrere Dysenteriebazillen gibt. Kruse glaubte, dafs der Erreger der japanischen Dysenterie artverschieden von dem der europäischen ist, weil der erstere beweglich ist, seiner dagegen unbeweglich sei. Aber schon Shiga gibt an, dafs die Beweglichkeit

des Bazillus eine geringe sei. Lentz meint, es sei eine starke Molekularbewegung. Ich habe mehrere Exemplare des Krusebazillus (von Kral in Prag) zu beobachten Gelegenheit gehabt und mufs sagen, dafs die Unbeweglichkeit derselben keine konstante Erscheinung darstellt. In den Bouillonkulturen ist er ganz unbeweglich, in Agarkulturen zeigt er nicht selten träge Bewegungen. Die Bewegungen sind stark oszillierend, geschehen sowohl um die eigene Achse als um einen Pol, sind mit einem geringen Ortswechsel verbunden, unterscheiden sich sowohl von der Typhusbazillusbewegung als auch von reiner Molekularbewegung. Eine gewisse Autochtonität kann man dem Bewegungsmodus nicht absagen. Man mufs Shiga[1]) recht geben, wenn er auf die geringen Wachstumsunterschiede sowie auf die Differenz zwischen seinen Angaben und denjenigen Kruses inbezug auf Beweglichkeit der Dysenteriebazillen kein Gewicht legt, da die wichtigsten Merkmale samt der Agglutination durch das Blutserum der Kranken, das Immunserum und dem Verhalten bei bakteriziden Reagenzversuchen zusammenfallen. Der von Flexner bei der Maniladysenterie isolierte Bazillus ist kulturell und morphologisch mit dem Shigaschen identisch, das gegenseitige Agglutinationsvermögen fehlt ihm aber (Kruse, Shiga, Lentz). Aber nachdem Shiga die Krusekultur 10 mal hintereinander auf steriler Milch gezüchtet und zuletzt auf Agar-Agar übertragen hatte, zeigte dieser Milchstamm nicht mehr die Zone der Proagglutinoidreaktion und bei wechselseitigen Versuchen verhielt er sich nicht mehr wie der Krusestamm, sondern vollständig wie der Flexnersche. Es wird sich wohl um die durch Klima, Boden beeinflufste Variation eines und desselben Organismus handeln. Das verschiedene Verhalten bei der Agglutination sowie auch in Lackums-Mannitagar gezüchteten Bazillen führt Kruse[2]) dazu, echte Dysenterie von Pseudodysenterie zu unterscheiden. Die echte ist diejenige, welche mit dem Krusebazillus gleiches Verhalten zeigt, alle übrigen Bazillen, mögen sie morphologisch und kulturell noch so identisch mit demselben sein, aber verschiedenen Agglutinations-

1) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XLI, 1902.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1907 und Zeitschr. f. Hyg. 1907.

Quotienten oder verschiedenes Verhalten zu Zuckerarten zeigen, werden als pseudodysenterische bezeichnet. Auf diese Weise unterscheidet er eine ganze Reihe von pseudodysenterischen Bazillen A, B, C, D, E, F, G, H etc. Dazu gehört auch der Flexnersche Stamm, verschiedene bei Ruhrepidemien in Irrenanstalten isolierte Bazillen. Ja, Kruse steht nicht davon ab, die bei einer und derselben Epidemie gefundenen Bazillen mit obigen Differenzen soweit voneinander zu trennen, dafs er meint, die betreffenden Individuen infizierten sich aus verschiedenen Quellen »So war einer der während einer Epidemie im Sommer 1904 im Bonner Husarenregiment befallenen Soldaten mit Pseudodysenterie B und einer der 1905 befallenen mit Pseudodysenterie F, hin und wieder auch ein Insasse der Anstalt mit einer anderen Abart als A behaftet, je bei den Kindern der Poliklinik fanden wir 1905 neben der verherrschenden Rasse D je einen Fall von A und F.«

Zahllose Beobachtungen nicht nur bei Dysenterie sondern auch bei anderen Infektionen (z. B. Typhus, Cholera) besagen aber, dafs geringe Differenzen der Eigenschaften der Bakterien vom Medium abhängen können. Wir erinnern an den eben zitierten Versuch von Shiga, welcher Kruses Bazillus in Flexners umwandelte und die ursprünglichen Eigenschaften des ersteren beeinflufste. Dafs man das Gewicht auf ein Merkmal, mag es sogar die Agglutination sein, nicht legen darf, zeigt am schönsten die Tatsache, dafs Shiga[1]) während einer Epidemie in Japan aufser seinem Dysenteriebazillus noch einen Bazillus isolierte, der der chemischen Reaktion nach dem B. coli commune entsprach, aber dieselbe Agglutinabilität gegenüber dem dysenterischen Immunserum zeigte, wie der Dysenteriebazillus. Ebenso wie Kruse, ausgehend vom Verhalten zu Zuckerarten, unterscheidet Hifs[2]) vier und Shiga[3]) sowie Amako[4]) fünf Typen von Dysenteriebazillen, und zwar erste Gruppe, die blofs Dextrose fermentiert, zweite Gruppe Dextrose

1) Zentralbl. f. Bakt. 1898.
2) Zit. nach Shiga.
3) Zeitschr. f. Hyg., Bd. LX, 1908.
4) Ebenda.

und Mannit, dritte Gruppe Dextrose, Mannit und Saccharose, vierte Gruppe Dextrose, Mannit, Saccharose, Maltose und Dextrin und schliefslich fünfte Gruppe, welche auf Mannitpepton zuerst sauer und dann alkalisch reagiert. Aber das Verhalten eines und desselben Stammes zu Kohlehydraten ist nicht beständig. Wir finden bei Kruse selbst hierfür ein ausgezeichnetes Beispiel: der »pseudodysenterische« Stamm Strong änderte innerhalb von zwei Jahren sein Verhalten zu Dissacchariden, indem »er sie früher unverändert liefs und jetzt kräftig angreift«.[1])

Wenn die erwähnten bei Dysenterie gefundenen Bazillen nur gering voneinander abweichen, nahe Verwandtschaft zeigen und nach Kruse Spielarten einer und derselben Spezies sind, so mufs auch von Bazillen erwähnt werden, die als Dysenterieerreger geschildert werden und gröfsere Abweichung zeigen. Namentlich Nakao Abe[2]) fand bei einer Dysenterieepidemie in Satsuma nicht den Shiga-Kruseschen Bazillus, sondern in allen Dejektionen eine Abart von B. coli comm., welche von den Seris der Patienten ziemlich hochgradig agglutiniert wurde.

Die Variationen in den Eigenschaften des Dysenteriebazillus sind für uns von grofsem Interesse, weil sie Hoffnung geben, Annäherungspunkte, Übergangsstadien zwischen ihm und dem Typhpusbazillus zu finden und somit auf das beinahe gleichzeitige Vorkommen beider Endemien in unserer Gegend Licht zu werfen. Die Variationen hängen von Umständen ab, welche uns gänzlich unbekannt sind. Diese Umstände zu erforschen, stellten wir zum Zweck unserer Untersuchung. Aufser dem Shiga-Kruseschen und dem Eberthschen Bazillus mufsten wir in den Bereich der Untersuchung auch den Colibazillus mit einziehen, erstens weil beide ersteren zur Coligruppe gehören, zweitens weil im Stuhle unserer Dysenterischen häufig nur B. *coli* commune gezüchtet werden konnte.

1) a. a. O.

2) Archiv für Hygiene, Bd. 65, 1908.



IV.

Die erste Aufgabe, welche ich mir stellte, war die Untersuchung des Einflusses verschiedener Grade von Alkaleszenz und Azidität auf die Eigenschaften der Bakterien. In dieser Hinsicht wurden schon mehrfache Versuche gemacht. Namentlich wollte man der Verwandtschaft des B. coli mit dem Typhusstäbchen durch verschiedene physikalische und chemische Einwirkungen auf das Colistäbchen und die Prüfung der dadurch hervorgebrachten Veränderungen näher kommen. Bei Escherich und Pfaundler[1]) finden wir reichhaltige Literaturangaben über derartige Versuche, namentlich hat die Lyoner Schule (Rodet und Roux u. a.) eine typhöse Umwandlung des Colibazillus durch Zusatz chemischer Agentien zu dem Nährboden, durch Temperatureinwirkungen erreichen wollen. Schmidt und Aschoff züchteten das Kolistäbchen in saurem und alkalischem Harne etc. Es wurden einige Veränderungen der Form, der kulturellen Eigenschaften, des chemischen Verhaltens erreicht. Von anderen Forschern wurden aber manche dieser Veränderungen als Degenerationsphänomene gedeutet; die meisten Veränderungen haben sich als vergänglich erwiesen. Es ist aber nicht zu verkennen, dafs auch dauerhafte Veränderungen erzielt wurden, aber von einer Umwandlung des Colistäbchens in das Eberthsche war keine Rede.

Versuche mit B. coli commune.

Die Einwirkung verschiedener Aziditätsgrade des Nährbodens auf B. coli comm. wurden in meinem Laboratorium von Herrn Dr. C. Rabinowitsch studiert. Die sauren Nährböden wurden für alle Versuche folgendermafsen vorbereitet: zu je 100 ccm neutralen Bouillons wurden 1, 2, 3, 4, 5 etc. Tropfen konzentrierter Salzsäure hinzugesetzt, dementsprechend wurden die Bouillons numeriert. Das Bouillon wurde in Röhrchen zu je 5 ccm verteilt und eine Öse B. coli Agarkultur in die Reagenzgläser Nr. 1, 2, 3 etc. gesät, darauf nach je 1, 2 etc. Tagen

1) Kolle u. Wassermanns Handbuch, Bd. II.

je 3 Ösen saurer Bouillonkultur in dieselbe Nummer umgesät oder nach gleichen Intervallen in Agar-Agar erfrischt und dann wieder in den früheren Intervallen auf die sauren Nährböden gesät. Nach bestimmter Frist wurde der Bazillus auf seine Eigenschaften geprüft, indem aus der 24-stündigen Agarkultur in Milch, Traubenzuckeragar, Lackmusmolke und Bouillon (Indolprobe) gesät und die Beweglichkeit im hängenden Tropfen geprüft wurde. Da die Ergebnisse negativ ausfielen, so wird wohl überflüssig sein, hier über den Gang der Versuche näher zu berichten. Für diejenigen, die etwa die Untersuchung fortsetzen wollten, will ich, um überflüssige Arbeit zu ersparen, mitteilen, dafs nachdem der Bazillus in den ersten drei Aziditätskonzentrationen ziemlich lang ohne Veränderung wuchs, wir die Aufmerksamkeit auf die sauren Bouillons Nr. 4 und 5 lenkten. Im sauren Bouillon Nr. 4 wurden die Umsaaten je 2 Tage gemacht; nach 3 Wochen starb der Bazillus; periodische Erfrischungen auf Agar-Agar halfen nicht. Im Bouillon Nr. 5 konnten die Versuche höchstens 7 Tage fortgesetzt werden, länger hielt das Stäbchen nicht aus.

Die Einwirkung verschiedener Alkaleszenzgrade des Nährbodens auf das B. coli commune wurde von Herrn Dr. A. Krilow studiert. Die alkalischen Nährböden wurden in folgender Weise hergestellt. Zu je 100 ccm neutralisierten Peptonbouillon wurden 1, 2, 3, 4, 5 und 5 ccm 10% Sodalösung hinzugesetzt und dann ebenso verfahren wie auf den sauren Bouillons. Die Bouillons wurden entsprechend numeriert. Nach längerer erfolgloser Züchtung in alkalischen Bouillons Nr. 1, 2, 3, auf welchen das Colistäbchen unbeschränkt lang wachsen kann, wurden die Versuche auf Nr. 4, 5 und beschränkt, da das Stäbchen zu diesen Böden viel empfindlicher ist. Die Umsaaten wurden täglich und zweitäglich innerhalb von 1 ½—3 Monate mit demselben Coliexemplar gemacht und zeigten, dafs das Stäbchen sich leicht an die stark alkalische Reaktion gewöhnt und das zeitweilige Ausbleiben irgendeiner Reaktion sich bald wieder einstellte, so dafs im allgemeinen keine Veränderungen an den Kulturen nachgewiesen werden konnten.

Versuche mit B. typhi abdominalis.

Hierauf wurde nur die Wirkung saurer Nährböden geprüft. Der Grund war der, dafs der wichtigste physiologische Unterschied zwischen dem Typhus- und dem Dysenteriestäbchen in der Beweglichkeit des ersteren besteht, welche unter dem Einflufs schwacher Säuren sistiert, ohne dafs das Stäbchen abzusterben braucht. Indes hat die mehrmonatliche Züchtung in sauren Nährböden, welche ebenso vorbereitet wurden, wie für das Kolistäbchen, zu keinem abschliefsenden Ergebnis geführt. Ausführlich sind die Versuche im Bericht über die Tätigkeit der Prosektur des Krankenhauses Balachany im Jahre 1905 (Baku 1907) mitgeteilt. Das Wesentliche wäre folgendes: Im sauren Bouillon Nr. 4 konnte das Typhusstäbchen bei je zweitägiger Umsaat, ebenso wie bei Erfrischungen auf Ager-Agar nach je zweitägigem Wuchs im sauren Bouillon Nr. 4 ein Monat lang fortgezüchtet werden. Als einziges reelles Ergebnis war der Verlust der Agglutinabilität durch spezifisches Serum, wogegen alle übrigen Veränderungen sich als vergänglich erwiesen. Der Verlust der Agglutinabilität wird wohl auch eine Folge der Verkümmerung sein.

Versuche mit B. dysenteriae.

Hierauf wurde die Wirkung alkalischer Böden geprüft. Gegenüber sauren Nährböden erwies sich das Stäbchen im hohen Grade empfindlich, so dafs mit Nährböden von geringer saurer Reaktion nur ganz minime Zeit operiert werden konnte. Dagegen hält das Stäbchen in ziemlich stark alkalischen Medien lange aus.

Gegenüber den fast einstimmigen Ergebnissen mit dem B. coli und typhi abd. erwiesen sich die Verhältnisse bei dem B. dysenteriae sehr verschieden. In gewissen Grenzen erhielten wir bei verschiedenen Kulturen desselben Stammes ganz verschiedene Widerstandskraft gegenüber den Einwirkungen derselben Medien. So wuchs z. B. eine Kultur in Bouillon Nr. 5 2 Wochen lang, während eine andere nach 4 Tagen darin starb; einige Kulturen gewöhnten sich an eine bestimmte Kon-

zentration des Mediums und wuchsen nachher auf der höheren Stufe, während sie früher ohne vorherige Angewöhnung bei dieser höherer Konzentration nicht wuchsen; bei anderen Kulturen half diese vorherige Behandlung nicht: sie starb doch auf der nächst höheren Stufe sofort. Es ist mir nicht gelungen, die Versuche soweit zu treiben, dafs ich bestimmte Gesetze für bestimmte Veränderungen aufzustellen wagte. Da aber bei den Versuchen manche interessante Tatsachen sich herausstellten, will ich zunächst dieselbe vorführen, so wie sie geschahen.

Wir operierten mit einem Krusestamm aus Kràls Laboratorium. Es gab alle Reaktionen, welche Kruse für sein Stäbchen verlangt.

Versuche im Winter 1905/06.

Es wäre überflüssig, in Details hier diese vorzuführen: sie sind im oben erwähnten Bericht vorgeführt. Hier sei das Wesentliche hervorgehoben.

In Bouillon Nr. 1 wächst die Kultur 3 Wochen lang (ohne Umsaat) ohne jegliche Veränderung.

In Bouillon Nr. 2 die gleichen Verhältnisse.

In Bouillon Nr. 3 sind die Versuche ungleichmäfsig ausgefallen. Während einige Kulturen nicht länger als 1 bis 2 Tagen im alk. Bouillon Nr. 3 lebensfähig blieben, konnten andere bis 9 Tage ohne Umsat darin lebensfähig bleiben und nach Umsaat in gewöhnliches Agar-Agar üppig wachsen. Es wurden folgende Gruppenversuche angestellt: A Umsaat in Bouillon Nr. 3 jeden Tag, B alle zwei Tage, C alle 3 Tage, D alle 4 Tage und E alle 5 Tage. Die längste Ausdauer zeigten die Versuche E bis 6 Wochen, während die ersten 4 Gruppen nicht länger als bis 4 Wochen aushielten. Aufserdem wurden parallele Versuche mit Erfrischung der Kultur auf gewöhnlichem schwach alkalischem Agar-Agar innerhalb 1—2 Tage nach Züchtung in Bouillon Nr. 3 je 1, je 2, je 3, je 4 und je 5 Tage (Kulturen A_1, B_1, C_1, D_1, und E_1). Die Erfrischung zeigte für die Lebensfähigkeit der Kultur keine besonderen Vorteile, sie starb gleichfalls nach 4—6 Wochen ab. Man kann also den Schlufs ziehen,

dafs die Züchtung der Krusekultur in Bouillon Nr. 3 die Lebensfähigkeit des Stäbchens unterdrückte. Die Kulturen A_1 und B_1 konnten, nachdem sie aus dem Bouillon Nr. 3 in Agar Wuchs gaben, 5 Monate lebensfähig erhalten und weiter gezüchtet werden. Die ursprünglichen Eigenschaften wurden behalten, nur die Virulenz hat abgenommen: während ein Kontrollmeerschweinchen nach subkutaner Injektion einer $^1/_2$ Öse der 24 stündigen Krusekultur innerhalb 4 Tage zugrunde ging, blieb dieselbe Dosis dieser 24 stündigen Kultur A_1 ohne Wirkung (2 Versuche); das Meerschweinchen, welches $^1/_2$ Ose der 24 stündigen Agarkultur B_1 subkutan bekam, starb nach 11 Tagen; das Blut und die Organe desselben waren steril.

Die vorübergehenden Veränderungen, welche der Bazillus bei der Züchtung auf Bouillon Nr. 3 erfährt, bestehen im folgenden: Wenn der Bazillus einige Tage darin wächst, zeigt er im hängenden Tropfen viel lebhaftere Beweglichkeit, als er es vorher tat. Es gelingt diese Beweglichkeit auch nach Umsaat aus dem Bouillon Nr. 3 in Agar-Agar nachzuweisen. Bei weiterer Umsaat in Agar-Agar schwindet aber diese Beweglichkeit, und die Bakterie kehrt zu ihrem ursprünglichen Zustand zurück. Solche Versuche wurden mehrfach wiederholt mit demselben Ergebnis. Der fortdauernde Umsatz in Bouillon Nr. 3 half nicht. Aufser der vorübergehenden Veränderung in ihrer Beweglichkeit zeigt sie keine Veränderung ihrer sonstigen Eigenschaften, dem Verhalten in Milch, Zucker, Molke etc.

In Bouillon Nr. 4 kann der Bazillus 1—2 Tage lebensfähig bleiben, nach 3 Tagen stirbt er ab (4 Versuche). Bei täglicher Umsaat in Bouillon Nr. 4 konnte er 1—4 Wochen am Leben erhalten werden (Kultur α). Bei Erfrischung auf gewöhnlichem Agar-Agar nach je täglichem Aufenthalt in Bouillon Nr. 4 dasselbe Ergebnis (α_1). Zweitägiger Zyklus (β) — Tod in 8 Tagen. Zweitägiger Zyklus mit Erfrischung in zweitägigen Intervallen (β_1) — 12—24 Tage lebensfähig.

Die Kultur α zeigte nach sechstägiger Züchtung die Beweglichkeit des *Typhusbazillus*; die Stäbchen liefen das ganze Sehfeld in 1 Sekunde durch. Sonst aber keine Veränderungen in

ihren Eigenschaften. Bei weiterer Züchtung auf Agar-Agar wieder unbeweglich. Desgleichen β_1.

Versuche im Winter 1906/07.

In Bouillon Nr. 4 konnten zwei Krusekulturen bei je zweitägiger Umsaat 22 Tage gezüchtet werden; darauf blieb die Umsaat steril. Die letzte lebende Kultur vom 10. I. 07, welche der Kultur β des vorigen Jahres entspricht, zeigte folgende Eigenschaften: Die Stäbchen unbeweglich, Milch nicht koaguliert, Petruschkys Lackmusmolke unmerklich gerötet, in Traubenzuckeragar Gasbildung, keine Indolbildung. Merkliche Veränderung zeigte also die Kultur gegenüber dem Traubenzucker und vielleicht der Lackmusmolke. Ebenso war die Differenz der Virulenz gegenüber der Kontroll-Krusekultur sehr evident. Diesmal wurde die Virulenz durch intravenöse Injektion geprüft: 0,4 mg 24stündiger Agarkultur pro kg Tier tötete das Kontrollmeerschweinchen in 3 Tagen (1 Versuch) und 5 Tagen (1 Versuch), während nach derselben Dosis der veränderten Kultur ein Meerschweinchen am Leben blieb; nach 1 Monat wurden die Hinterbeine paralytisch.

In Bouillon Nr. 5 blieb der Bazillus 2 Tage am Leben, dann starb er ab. Bei zweitägiger Umsaat hält er 7 Tage aus (4 Versuche).

Die Kultur β aus dem vorhergehenden Versuch, welche 2 Wochen in Bouillon Nr. 4 gezüchtet wurde, wurde am 2. I. 07 in Bouillon Nr. 5 umgesät und konnte darin länger bei 2—3-tägiger Umsaat gezüchtet werden. Nach 36 Tagen solcher Züchtung (am 7. II.) zeigte sie keine Veränderung in ihren morphologischen und fermentativen Eigenschaften; auch blieb die Beweglichkeit in allen Nährböden unverändert mit Ausnahme des Traubenzuckers. Auf Traubenzuckeragar zeigt der Bazillus die Beweglichkeit des Typhusbazillus. Die Beweglichkeit behält sich nur bei Umsaat auf Traubenzucker, nicht aber auf gewöhnlichem Agar-Agar. Die Versuche wurden mehrere Male mit demselben Ergebnis wiederholt (namentlich die Umsaat der bereits modifi-

zierten Kultur β auf Traubenzuckeragar und gewöhnlichem Agar-Agar).

Im Bouillon Nr. 6 wächst der Krusebazillus direkt nicht (geprüft nach zwei- und dreitägiger Einsaat, 5 Versuche). Eine Kultur, welche 2 Wochen in Nr. 4 und 2 Wochen in Nr. 5 (zwei- und dreitäge Umsaat) gezüchtet wurde, konnte in Nr. 6 weiter gezüchtet werden. Nach 18 Tagen solcher Züchtung bei zwei- und dreitägiger Umsaat keine makroskopische Veränderungen der Kultur in Traubenzucker, Lackmusmolke, Milch und Pepton (Kultur γ vom 7. II.), wohl aber dieselbe Veränderung im Beweglichkeitsvermögen des Bazillus in der 24stündigen Traubenzuckeragarkultur, wie bei der längeren Züchtung in Bouillon Nr. 5. Bei der Umsaat der Traubenzuckerkultur am 8. II. auf gewöhnlichem Agar–Agar dieselbe molekulare Beweglichkeit, wie bei der Ausgangskultur, nach Umsaat auf Traubenzuckeragar wiederum typhöse Beweglichkeit. Aber bei einer neuen Umsaat der Traubenzuckerkultur γ am 12. II. auf Agar-Agar zeigte die Agarkultur auch typhöse Beweglichkeit. Sowohl bei dieser Kultur als bei der beweglichen Kultur β blieb die Geifselfärbung negativ. Die metamorphosierte Kultur zeigte noch eine neue Eigenschaft: sie konnte bei Zimmertemperatur gezüchtet werden, was mit der Ausgangskultur nicht erzielt werden konnte; diese verlangte das Thermostat. Ich darf wohl kaum hinzufügen, dafs auch die Beweglichkeit der Ausgangskultur nach unmittelbarer Umsaat in Traubenzuckeragar kontrolliert wurde, mit negativem Erfolg.

Eine andere Krusekultur δ wurde ebenso gezüchtet wie γ und zeigte dieselben Veränderungen; sie konnte aber länger fortgezüchtet werden als γ und wurde nach dreimonatlicher Züchtung in Bouillon Nr. 6 geprüft (am 25. IV). Es kam eine neue Veränderung hinzu. Schon bei den fortdauernden Züchtungen des Krusebazillus innerhalb 18 Tage in Bouillon Nr. 6 (der Kultur γ und δ) fiel auf, dafs die Lackmusmolke bei der ersten Umsaat aus dem Bouillon gebläut wurde, bei weiterer Umsaat von Molke auf Molke oder von Agar auf Molke blieb die letztere unverändert oder wurde kaum merklich gerötet. Ich glaubte deshalb anfangs, dafs die Bläuung durch die Umsaat

von 3 Ösen (wie ich dies gewöhnlich tat) stark alkalischer Bouillons, also durch Zusatz von viel Alkali zu der Lackmusmolke, bewirkt wurde, obwohl dagegen die frühere Erfahrung sprach, wo trotz derselben Manipulationen die Molke nie gebläut worden war. Aber nach dreimonatlicher Züchtung in Bouillon Nr. 6 ist die Bläuung der Lackmusmolke nun beständig geworden, da auch die Agarkultur in erster, zweiter, dritter und vierter Generation des metamorphosierten Bazillus sie alkalisch machte. Dabei waren die chemischen Reaktionen gegenüber Traubenzucker, Milch und Pepton dieselben geblieben, wie bei der Ausgangskultur. Die Beweglichkeit blieb beständig. Geiſselfärbung negativ.

Die Untersuchung muſste leider wegen meiner Erkrankung auf längere Zeit unterbrochen werden. Als ich nach 3 Monaten zur Arbeit kommen konnte, waren die Kulturen abgestorben. Inzwischen wurden andere Arbeiten in Angriff genommen; es sei mir denn entschuldigt, daſs ich die Versuche einigermaſsen abgebrochen mitteile; vielleicht werden sie doch von Nutzen sich erweisen.

Schlüsse.

Durch die angestellten Versuche konnten wir keine Annäherungspunkte zwischen dem Dysenterie- und Colibazillus finden. Wir müssen also vorläufig die Frage unentschieden lassen über das ätiologische Moment derjenigen Dysenteriefälle, wo nichts als B. coli commune in den Dejektionen gefunden wurde. In Anbetracht der Agglutinierbarkeit der Dysenteriebazillen durch das Blutserum dieser Kranken müssen wir doch als wahrscheinliche Ursache den B. Shiga-Kruse dafürhalten. Der negative Befund der Dejektionen in bezug auf diesen Bazillus muſs entweder in der Tatsache gesucht werden, daſs der Bazillus sehr bald in den Dejektionen abstirbt und die letzteren zu spät zur Untersuchung gelangen (dies ist wohl möglich, da die an Dysenterie erkrankenden Arbeiter nicht sofort ärztliche Hilfe suchen, indem sie die Erkrankung zunächst für eine gastrische Störung halten, die vielleicht ohne Medikamente heilen wird); oder aber es gibt uns unbekannte Umstände, die das Auffinden

des Shiga-Krusebazillus in allen Fällen verhindern. Die nach der vermeintlichen Amöbendysenterie häufiger auftretenden Leberabszesse stehen unserer Auffassung nicht im Wege, denn das Fehlen der Amöben in der Hälfte der Abszesse spricht ebensowenig für die amöbige Ätiologie derselben.[1]) Die Sterilität der meisten postdysenterischen Leberabszesse spricht vielmehr dafür, dafs sie infolge einer toxischen Wirkung, und zwar infolge einer Dysenterietoxonwirkung entstehen. Die Amöben wandern wahrscheinlich nachträglich in die Abszesse hinein, ebenso wie die in denselben gefundenen Bakterien, welche gewöhnlich gleichzeitig auch im übrigen Lebergewebe gefunden werden (marantische und postmortale Einwanderung); die frischen Abszesse sind alle steril.

Mehr Annäherungspunkte als zwischen dem Coli- und dem Dysenteriebazillus, ebenso wie als zwischen dem ersteren und dem Typhusbazillus, fanden wir zwischen dem Dysenterie- und dem Typhusbazillus. Wir anerkennen gern, dafs die vorgeführten Versuche mangelhaft sind, um weitgehende Schlüsse zuzulassen. Mit den beobachteten Tatsachen, die von Kontrollprüfung stets begleitet wurden, müssen wir doch rechnen; wir konnten nach längerer systematischer Einwirkung von stark alkalischer Bouillonlösungen eine Veränderung der Eigenschaften des Dysenteriebazillus erzielen: erstens ist er von einem relativ unbeweglichen Bazillus zu einem beweglichen geworden, zweitens hat er in der Molke statt Säure Alkali auszuscheiden begonnen und somit sich der Natur des B. faecalis alcaligenes genähert. Nachdem Altschüler[2]) durch wochenlange Züchtung auf menschlicher Placenta und Doebert[3]) durch Passage durch den Tierkörper gelang es den B. faecalis alcaligenes in den Typhusbazillus zu verwandeln, ist die Wichtigkeit unserer Ergebnisse verständlich. Die Mutation, welche wir beobachteten, unterscheidet sich

1) Auch Casagrandi u. Barbagallo (Zentralbl. f. Bakt., Bd. XIX, 1896) fanden in vielen Fällen von Dysenterie mit Amöben Leberabszesse ohne denselben.

2) Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 20.

3) Arch. f. Hyg., LII, 1905.

von derjenigen, welche Neiſser[1]), Massini[2]) und Bur[illegible]k[3]) an Coliexemplaren beschrieben. Da handelte es sich um eine Mutation im Sinne von de Vries, plötzlich unter dem Einfluſs eines bestimmten chemischen Faktors entstanden; hier haben wir mit einer allmählich durch eine bestimmte Einwirkung beeinfluſste Variation zu tun. Es ist in unserem Falle eben ganz besonders charakteristisch, wie die Erscheinung allmählich auftrat; die Beweglichkeit trat nicht plötzlich auf, sondern zuerst trat sie auf und verschwand, mit weiterer Züchtung ward s[illegible] immer beständiger; desgleichen die Alkalibildung.

Für die in der Einleitung berührte Fragestellung ist das erhaltene Ergebnis, so gering es auch ist, von groſser Bedeutung. Indem wir das unbewegliche Krusestäbchen zu einem beweglichen machten, haben wir die Kluft zwischen dem Dysenterie- und dem Typhusstäbchen vermindert und uns zur Lösung der Frage nach der Verwandtschaft beider Bakterien vielleicht genähert. Es lag mir, wie anfangs hervorgehoben, daran, eine Erklärung zu finden, weshalb die Typhus- und Dysenterieendemie hier nebeneinander ihre Stätte finden. Durch die gewonnenen Ergebnisse ist die Frage selbstverständlich nicht gelöst. Es ist aber nicht wertlos, zu wissen, daſs es Umstände gibt, unter welchen der Erreger der zweiten Krankheit einige Eigenschaften des Erregers der ersten Krankheit erwerben kann. Ob es Umstände gibt, welche einen Erreger in den anderen vollständig umwandeln können, muſs weiterer Forschung anheimbleiben. Von welch groſser wirtschaftlicher Bedeutung ein solcher Nachweis werden kann, brauche ich wohl kaum näher zu erörtern. Für den jetzigen Stand unserer diesbezüglichen Kenntnisse ist aber auch der Nachweis der Nichtaussichtslosigkeit eines derartigen Suchens auch von Belang.

1) Zentralbl. f. Bakt. 1906.
2) Arch. f. Hyg. 1907, Bd. 61.
3) Arch. f. Hyg. 1908, Bd. 65.

ARCHIV FÜR HYGIENE.

(BEGRÜNDET VON MAX v. PETTENKOFER.)

UNTER MITWIRKUNG

VON

Prof. Dr. O. BOLLINGER, München; Prof. Dr. BONHOFF, Marburg a. L.; Prof. Dr. R. EMMERICH, München; Prof. Dr. F. ERISMANN, Zürich; Prof. Dr. HEIM, Erlangen; Prof. Dr. F. HUEPPE, Prag; Prof. Dr. KABRHEL, Prag; Prof. Dr. F. KRATSCHMER, Wien; Prof. Dr. K. LEHMANN, Würzburg; Prof. Dr. A. LODE, Innsbruck; Prof. Dr. L. PFEIFFER, Rostock; Prof. Dr. W. PRAUSNITZ, Graz; Prof. Dr. F. RENK, Dresden; Prof. Dr. SCHOTTELIUS, Freiburg i. B.; Generaloberarzt Dr. A. SCHUSTER, München; Prof. Dr. W. SILBERSCHMIDT, Zürich; Prof. Dr. WERNICKE, Posen.

HERAUSGEGEBEN

VON

J. FORSTER, M. GRUBER, FR. HOFMANN, M. RUBNER,

O. Ö. PROFESSOREN AN DEN UNIVERSITÄTEN ZU

STRASSBURG MÜNCHEN LEIPZIG BERLIN.

NEUNUNDSECHZIGSTER BAND. 4. HEFT.



MÜNCHEN UND BERLIN.
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.
1909.

Inhalt.

Seite

In dem nächsten Hefte folgen:

Über die Empfindlichkeit der Blutarten gegenüber hämolytischen Giften. Von G. Bachrach und Dr. E. Grafe, ehemaligem Assistenten des Institutes. (Aus dem Hygienischen Institut der Stadt Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Rubner.)

Zur Bestimmung der Luftdurchlässigkeit von Kleidungsstoffen. Von Privatdozent Dr. P. Schmidt, I. Assistenten am Hygienischen Institut. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität Leipzig. Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Franz Hofmann.)

Die Hauttemperatur des Nackten unter normalen und einigen abnormen physiologischen Bedingungen. Von Privatdozent Dr. Kißkalt, Abteilungsvorsteher am Institute. Mit Tafel I. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. M. Rubner.)

Die bakterizide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Leukozyten. Von Dr. Rudolf Schneider. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität München. Vorstand: Obermedizinalrat Prof. Dr. M. v. Gruber.)

Die Wirkung der Autolyse auf das Leberpräzipitinogen. Von Dr. Donato Franceschelli aus Neapel. (Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin. Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. M. Rubner.)

Einsendungen beliebe man an **Geheimrat Professor Dr. Rubner, Berlin N. 4, Hessischestr. 3–4,** *zu richten.*

Das Wesen der bösartigen Geschwülste

Eine biologische Studie.

Von Professor **E. v. Dungern** und Privatdozent Dr. **E. Werner**.

(Erste Publikation aus dem Institut für Krebsforschung in Heidelberg).

Brosch. Mk. 3.—. geb. Mk. 4.—.

. . . . . Die in ihren Einzelheiten gleich sorgfältig durchgearbeitete Schrift ist durch ihre klare Diktion geeignet, den Arzt in die modernen Anschauungen der Geschwulstlehre einzuführen und ihn mit den dabei in Betracht kommenden Vorstellungen vertraut zu machen. Aber auch dem Fachmann hat v. Dungern gemeinsam mit Werner sein ausgedehntes Wissen zur Verfügung gestellt, dem reichliche Anregung zu neuer Arbeit auf dem eingeschlagenen Wege entspringt.

Wiener Klin. Wochenschrift, 1907, Nr. 37.

. . . . . Die Verfasser bringen eine klare kritische Zusammenstellung aller bis jetzt auf dem Gebiete der Geschwulstlehre bekannt gewordenen Tatsachen. Die ganze Darstellung beschränkt sich aber nicht nur auf sorgfältiges Studium der so reichen über diesen Gegenstand vorhandenen Literatur, sondern es kommen in ihr auch überall die eigenen Anschauungen der Verfasser und eine Fülle neuer Gedanken zur Geltung.

Prof. Hauser in „Münchner Med. Wochenschr.", 1907, Nr. 28.

. . . . . Die Lektüre dieses Buches kann allen, die sich für das interessante Geschwulstproblem interessieren, auf das Wärmste empfohlen werden. Obwohl kaum eine wichtigere Tatsache oder Theorie übersehen wird, ist infolge der praecisen und übersichtlichen Anordnung des Stoffes der Umfang des Buches nicht zu gross geworden.

Wiener Med. Presse, 1907, Nr. 41.

Energie und seelische Richtkräfte.

Von Dr. med. **H. Herz.**

Brosch. Mk. 2.80, geb. Mk. 3.50.

Verf. hat versucht, auf der Grundlage der Energetik das Seelenleben einerseits in seiner über den Mechanismus hinausgehenden Bedeutung, anderseits in seinem Zusammenhang mit körperlichen Vorgängen (insbesondere im Gehirn) darzustellen. — Es liegt in der Natur der Sache, dass Ergebnisse auf so wichtigem Gebiete nicht nur für den Standpunkt des Arztes, sondern für uusere ganze Weltauffassung von tiefgehendem Einfluss sein müssen.

Zur Erklärung des Seelenlebens des kranken Menschen kann nach Ansicht des Verf. die Untersuchung lediglich des seelischen Mechanismus nicht ausreichen; involviert sie doch ein Verfahren, welches schon beim gesunden Menschen im Stiche lässt. Es ist also vielmehr eine eingehende Betrachtung des psychosomatischen Betriebs unerlässlich.

Zu beziehen durch: **Buchhandlung Gustav Fock, G. m. b. H., Leipzig.**

Medizinische Zeitschriften und Sammelwerke.

Annales de l'Institut Pasteur. Publiées sous le patronage de M. Pasteur p. M. E. Duclaux. Tomes 1—20. 1887—1906. Relié. 860.—

Arbeiten a. d. Gebiete der patholog. Anatomie u. Bacteriologie, hrsg. [illegible] P. v. Baumgarten. Bd. I—V. 1891—1906. (116.—) 85.—

Archiv f. mikroskop. Anatomie. Hrsg. v. M. Schultze, fortges. v. La Valette St. George, W. Waldeyer etc. Bd. 1—71 m. Suppl. u. Reg. zu Bd. 1—60. 1865—1907. Gebunden. 1800.—

Archiv f. pathologische Anatomie u. Physiologie u. klinische Medizin. Hrsg. v. R. Virchow. Bd. 1—186 m. Suppl. u. Reg. zu Bd. 1—150. 1847—1906. Gebunden. 1450.—

Archiv für Hygiene. Begründet von Pettenkofer. Hrsg. v. Forster, Gruber, Hofmann und Rubner. Bd. 1—61. u. Gen.-Register. 1883—1907. 600.—
— — Dasselbe in solidem Bibliotheksband geb. 675.—
— — Dasselbe Band 20—61 mit Gen.-Register. 1894—1907. 240.—

Archiv für Dermatologie u. Syphilis. Hrsg v. F. J. Pick. Bd. 1—54 nebst Erg.-Heften u. Erg.-Bd.: Festschrift für Kaposi, sowie Reg. zu Bd. 1—50. 1874—1900. 650.—
— Dasselbe gebunden. 700.—

Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique. Publ. p. Charcot, Graucher, Joffroy, Lépine, Roger. Années 9—16, 17 I. 1897/1905. (192 fr.) 85.—

Beiträge z. patholog. Anatomie u. allgemeinen Pathologie. Red. von E. Ziegler u. C. Nauwerck Bd. 1—41 u. Suppl. 1—7. 1886—1907. (1070 —) 650.—

Beiträge zur chemischen Physiologie u. Pathologie. Zeitschr. f. d. ges. Biochemie. Hrsg. v. F. Hofmeister. Bd. 1—11. 1901—07. (185.—) 140.—

Cellule, La. Recueil de cytologie, et de l'histologie générale. Ed. par J. B. Carnoy, G. Nilson et J. Denys. Vols. 1—24. 1885/1907. (1150 Fr.) Relié. 720.—

Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten. I. Abt. Medizinisch-hygienische Bakteriologie u. tierische Parasitenkunde. Bd. 1—43 (inkl. Referate bis Bd. 39). 1887—1907. (757.—) 550.—

Centralblatt, Biochemisches. Hrsg. v. C. Oppenheimer. Bd. 1—6. 1903—06. (225.—) 175.—

Centralblatt für klinische (innere) Medizin. Red. v. A. Fraenkel. Jahrg. 1—27. 1880—1906. Gebunden. (540.—) 140.—

Centralblatt f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie. Hrsg. v. E. Ziegler u. C. v. Kahlden. Bd. 1—17. 1890—1906. Gbd. (404.— br.) 270.—

Centralblatt für Physiologie. Hrsg. v. Exner, Gad, Fuchs u. Munk. Bd. 1—20, 1887—1906. Gebunden. 450.—

Ergebnisse d. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie der Menschen u. d. Tiere. Hrsg. v. Lubarsch u. Ostertag. Jahrg. 1—11 m. Erg.-Bd. zu Jahrg. 6 u. 10 u. Reg. zu Jahrg. 1—6. 1896—1907. (484.65) 365.—

Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen. Hrsg. v. P. v. Baumgarten u. F. Tangl. Jahrg. 1—20 und Reg zu Jahrg. 1—10 (1885—94) 1885—1906. Gebunden. (440.—) 280.—

Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie. Begr. von R. Maly. Bd. 1—35 u. Reg. 1—20. 1871—1905. Gebunden.
Seltener Original-Druck. 625.—

Jahresbericht über die Fortschritte d. gesamten Medizin. Hrsg. v. Canstatt. Jahrg. 1841—65. — Neue Folge. Hrsg. v. R. Virchow u. A. Hirsch. Jahrg. 1—39. 1866—1905. Gebunden. 750.—
— — N. Folge. Jahrg. 1866—1905. Gebunden. 400.—

Journal of Biological Chemistry. Ed. by J. J. Abel and C. A. Herter. Vols. 1—4. 1905—08. 72.—

Journal of Experimental Medicine. Ed by William H. Welch. Vol. I—VIII. 1896—1905. 220.—

Journal de micrographie. Publié p. Pelletan. Vols. 1—15 et 16 No. 1—5. (tout publié). 1877—92. Relié. 140.—

Klinik, Die deutsche, am Eingange d. 20. Jahrhunderts. Hrsg. v. E. v. Leyden u. F. Klemperer. 11 Bde. 1903—07. Gebunden. (325.20). 180.—

Revista trimestral micrográfica. Publ. p. S Ramon y Cajal. Tome 1—5 et continuation: Trabajos del laboratorio de investigaciones biologicas de la Universidad de Madrid. Tome 1—3. 1896—1904. (104 fr.) 60.—

Revue d'hygiène et de police sanitaire. Publ. par Martin, Calmette, Chantemesse etc. Vols. 1—29 av. tables génér. 1879—1901. 1879—1907. Relié. (580 fr.) 275.—

Rundschau, Hygienische. Hrsg. v. C. Fraenkel u. E. v. Esmarch. Jahrg. 1—17 u. Reg. zu 1—10. 1891—1907. Gbd. (464.—) 260.—

Sammlung klinischer Vorträge. Hrsg. v. R. Volkmann. Heft 1—362 u. N. Folge Heft 1—441. 1870—1906. Gebunden u. br. (600.—) 100.—

Schmidt's Jahrbücher der gesamten in- und ausländischen Medizin. Bd. 1 bis 296. 1834—1908. Gebunden. 750.—

Transactions of the Pathological Society. Complete set from the commencement in 1846 to 1907. With index vols. Cloth. 350.—

Travaux du Laboratoire d'Histologie du Collège de France. Années 1876—90, 98—1903. 15 vols. (300 fr.) 130.—

Verhandlungen d. deutschen pathologischen Gesellschaft. Hrsg. v. E Ponfick u. G. Schmorl. Tagung 1—10. 1898—1907. Gebunden. (101.—) 78.—

Vierteljahrsschrift für öffentliche Gesundheitspflege. Bd. 1—37 nebst allen Suppl. u. Reg. zu Bd. 1—30. 1869—1905. Gebunden. (ca. 840.—) 280.—

Vierteljahrsschrift f. gerichtliche Medizin u. öffentliches Sanitätswesen. Hrsg. v. Casper, fortges. v. Horn u. Eulenburg. 25 Bde. Neue Folge. 53 Bde. u. III. F. Bd. 1—23. Nebst Suppl. u. Reg. 1852—1907. 320.—

Bücherzettel

An die
Herrn

....

....

....

Wochenschrift, Berliner klinische. Red. v. Posner, Waldenburg u. [illegible]ald. Jahrg. 1—44. 1864—1907. Gebunden — 175.—

Wochenschrift, Deutsche Medizinische. Hrsg. v. T. Börner. Jahrg. 12—33. 1886—1907. Gebunden. — 75.—

Wochenschrift, Münchener medizinische. Aerztliches Intelligenzblatt. Red. v. L Graf. Jahrg. 10—32 u Fortsetz. Münchener med. Wochenschrift — 300.—

Jahrg. 33—54. 4°. 1863—1907. — 80.—

Zeitschrift, Biochemische. Bd. 1—8 1906/08. (96.—)

Zeitschrift für Biologie. Hrsg. v. Buhl, Pettenkofer, Radlkofer und Voit. Band 1—45. 1865—1904. — 850.—

— — Dasselbe in dauerhaftem Bibliotheksband. — 900.—

— — Dasselbe. Neue Folge. Bd 1—20. 1883—97. (460.—) — 350.—

Zeitschrift für physiologische Chemie. Hrsg. v. Hoppe Seyler. Bd 1 bis 54 u. Register. 1877—1907. Gbd. — 560.—

Zeitschrift für Hygiene u. Infektionskrankheiten. Hrsg. v Koch u. Flügge. Bd. 1—52 u. Reg. zu Bd. 1—30. 1886—1907. Gbd. — 660.—

Zeitschrift f. klinische Medizin. Hrsg. v. Frerichs, Leyden, Naunyn, Nothnagel etc. Bd. 1—60 m. Suppl. zu Bd 7, 17, 19 u. 32. 1879—1906. (992.—) — 42[illegible]

Zeitschrift f. wissenschaftliche Mikroskopie u. mikroskop. Technik. Begr. v. Behrens Bd. 1—24 u. Reg. zu Bd. 1—10. 1885—1907. (512.—) — 295.—

Ankauf ganzer Bibliotheken

und einzelner wertvoller Werke

Leipzig.

Buchhandlung Gustav Fock, G. m. b. H.
Schlossgasse 7—9.

Bestellzettel!

Aus dem Verlag der **Akademischen Verlagsgesellschaft m. b H.,** in Leipzig
bestell...... d ...... Unterzeichnete ...... durch die Buchhandlung ......

...... **Arrhenius,** Immunochemie. . . .	Brosch. Mk. 7.—,	geb. Mk. 8.—
...... **De Keating-Hart,** Die Behandlung des Krebses mittelst Fulguration.	„ „ 2.40,	„ „ 3.20
...... **Dungern** u. **Werner,** Das Wesen der bösartigen Geschwülste.	„ „ 3.—,	„ „ 4.—
...... **Ehrlich,** Beiträge zur experiment. Pathologie uud Chemotherapie.	„ ca. „ 6.—,	„ ca. „ 7.—
...... **Herz,** Energie u. seelische Richtkräfte	„ „ 2.80,	„ „ 3.50
...... **Hildebrandt,** Neuere Arzneimittel.	„ „ 4.20,	„ „ 5.—
...... **Rubner,** Volksernährungsfragen.	„ „ 5.—,	„ „ 6.—
...... **Rubner,** Kraft und Stoff im Haushalt des Lebens.	„ ca. „ 6.—,	„ ca. „ 7.—
...... **Steinhaus,** Grundzüge der Allgemeinen Pathologischen Histologie.	„ „ 10.—,	„ „ 11.—

....

....

Betrag in Rechnung zu stellen — folgt anbei — per Nachnahme zu erheben.

Name und Stand: .... *Adresse:* ....

Verlag von R. Oldenbourg  **München u. Berlin W. 10.**

Zum Abonnement empfohlen!

Gesundheits-Ingenieur

Zeitschrift für die gesamte Städtehygiene

Organ der Vereinigung der Verwaltungs-Ingenieure des Heizungsfaches.

Herausgegeben von

v. Boehmer, Kaiserl. Regier.-Rat in Groß-Lichterfelde

Prof. Dr. Dunbar, Dir. des Staatl. Hygien. Instituts zu Hamburg

Harder, Kaiserl. Geh. Regier.-Rat in Berlin W.

Prof. Proskauer, Geh. Regier.-Rat, Vorst. d. Chem. Abt. d. Kgl. Inst. f. Infekt.-Krankh. zu Berlin

K. Schmidt, Stadtbauinsp., Vorst. d. Bauinsp. f. Heiz.- und Lüftungswesen in Dresden.

Zur Veröffentlichung gelangen:

Wissenschaftliche Aufsätze — Theorie und Praxis —

aus folgenden Gebieten:

Feuerung und Heizung, insbesondere Zentralheizungs- und Lüftungstechnik — Beleuchtungswesen — Beseitigung der Rauch- und Rußplage — Einrichtung von Badeanstalten — Wasserversorgung und alle mit ihr verknüpften verwickelten Aufgaben — Städtereinigung, insbesondere Kanalisationswesen — Abwasserbeseitigung und -Reinigung — Straßenhygiene — Abdeckerei und Leichenwesen (Leichenverbrennung) — Fragen der Volksernährung und Nahrungsmittelkontrolle, insbesondere Schlachthauswesen — Fragen der Wohnungs-, Bauhygiene und Baupolizei — Krankenhauswesen — Schulhygiene und Kinderschutz — Schutz gegen Seuchen, insbesondere Desinfektion — Gewerbehygiene, sowie noch manche andere in das Gebiet der Städtehygiene fallende Fragen.

Von 1909 ab sollen hauptsächlich die Gebiete der Wasserversorgung und der Entwässerung der Städte Berücksichtigung finden, insbesondere sollen in noch höherem Maße als bisher schon geschehen, wichtige Fragen der Kanalisationstechnik, die Berechnung, der Entwurf und die Ausführung von Kanalisationsanlagen ebenso ausführlich und gründlich behandelt werden wie die Fragen der Unterbringung und Reinigung der Abwässer.

Ferner werden Beschreibungen und Darstellungen ausgeführter oder projektierter Anlagen veröffentlicht, sowie Berichte über Betriebsergebnisse, Projekte, Besprechungen der Fachliteratur usw.

Jährlich erscheinen 52 Hefte mit etwa 800 Seiten Umfang und etwa 400 Abbildungen.

Preis M. 20.— pro Jahrgang; M. 10.— pro Semester.

Probeheft steht unberechnet zu Diensten.

Hierzu eine Beilage von der **Buchhandlung Gustav Fock G. m. b. H. in Leipzig.**


UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 04551 8092